

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/100009 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 405/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002515

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. März 2006 (18.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
PCT/EP2005/003094

23. März 2005 (23.03.2005) EP

PCT/EP2005/004104

18. April 2005 (18.04.2005) EP

05021283.6 29. September 2005 (29.09.2005) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MUELLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/CH]; Murbacherstr. 27, CH-4056 Basel (CH). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **SANTAGOSTINO, Marco** [IT/DE]; Obere Schüglestr. 22, 88441 Mittelbiberach (DE). **PALEARI, Fabio** [IT/IT]; Via Buonarroti, 119, I-20052 Monza (IT).

**DOODS, Henri** [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach (DE).

(74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

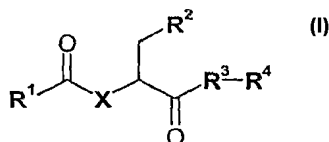
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CGRP ANTAGONISTS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I) in which: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and X are defined as in Claim 1, to their tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts as well as the hydrates of the salts, in particular, their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids and bases, and those compounds of general formula (I) in which one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium. The invention also relates to medicaments containing these compounds, the use thereof, and to methods for producing them.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

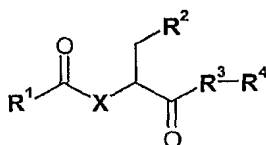


WO 2006/100009 A1

CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen

5 Formel I



in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{X}$  wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren  
 10 Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und  
 deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche  
 Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch  
 Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren  
 15 Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

### STAND DER TECHNIK

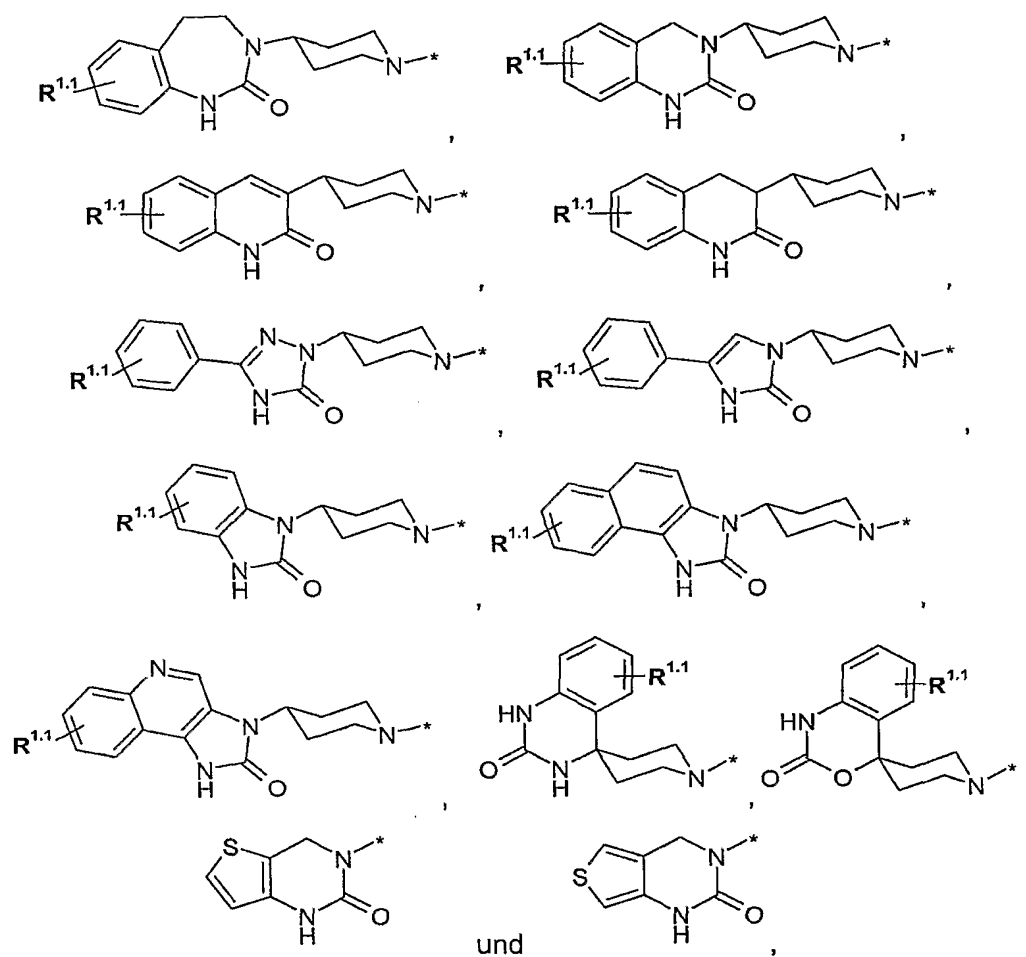
In den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862 und PCT/EP03/11762  
 20 werden bereits CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Migräne beschrieben.

### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer ersten Ausführungsform  
 25

$\text{X}$   $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-N, O oder S darstellt,

$\text{R}^1$  eine Gruppe ausgewählt aus



5

worin

10

$R^{1.1}$  H, Halogen, HO-, F<sub>3</sub>C- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-O- darstellt,

$R^2$  eine Gruppe der allgemeinen Formeln II



15

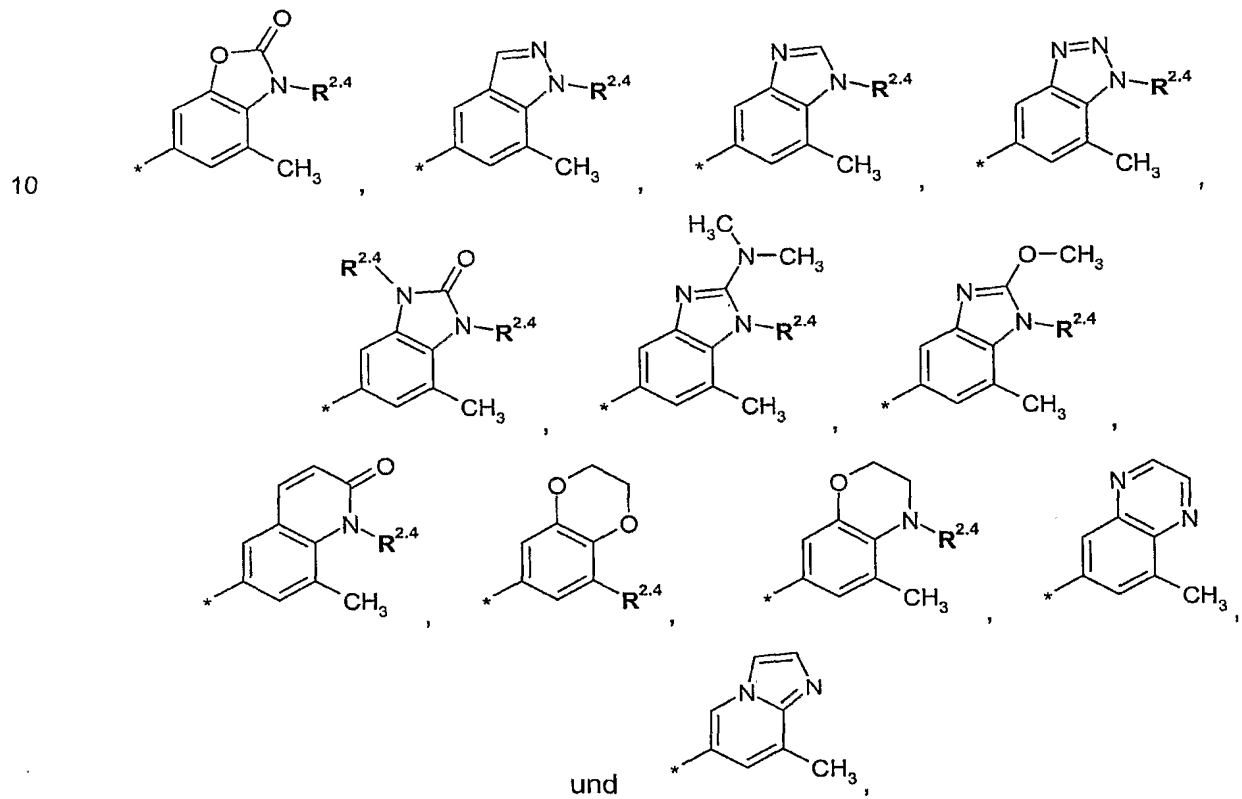
worin

$R^{2.1}$  H, Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl-O-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $F_3C$ -,

$R^{2.2}$  H,  $H_2N$ -, HO-,  $H_3C$ -O-,  $H-C(O)$ -O- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl- $C(O)$ -O-,

$R^{2.3}$  H, Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $F_3C$ - darstellt, oder

$R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus



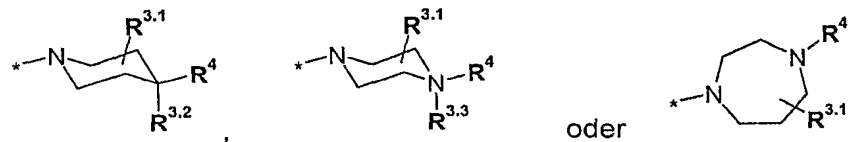
15 worin

$R^{2.4}$  H oder  $H_3C$ - darstellt,

$R^3$  eine Gruppe der allgemeinen Formeln III

20





worin

5             $R^{3.1}$     H,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R^{3.1.1}$ -(O)C-,

$R^{3.1.1}$     HO- oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-O-,

$R^{3.2}$     H oder  $C_{1-3}$ -Alkyl- und

10

$R^{3.3}$     ein freies Elektronenpaar oder das Sauerstoffatom darstellt,

$R^4$     eine gegebenenfalls durch  $R^{4.1}$  substituierte 4- bis 7-gliedrige Oxicycloalkylgruppe  
und

15

$R^{4.1}$     NC-, HO-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl-O- darstellt,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren  
Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiolo-  
20 gisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine bevorzugte erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den  
Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

25     $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform beschrieben  
definiert sind und

X       $CH_2$ , NH oder O bedeutet,

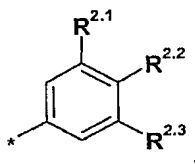
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

10

$R^2$  eine Gruppe der allgemeinen Formel II



15 worin

$R^{2.1}$  H, Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl-O-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $F_3C$ -,

$R^{2.2}$  H,  $H_2N$ -,  $HO$ -,  $H_3C-O$ -,  $H-C(O)-O$ - oder  $C_{1-3}$ -Alkyl- $C(O)-O$ -,

20

$R^{2.3}$  H, Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $F_3C$ - darstellt, bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

25

Eine bevorzugte zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

- 30  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  wie voranstehend unter der zweiten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

X CH<sub>2</sub>, NH oder O bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren  
 5 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiolo-  
 gisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

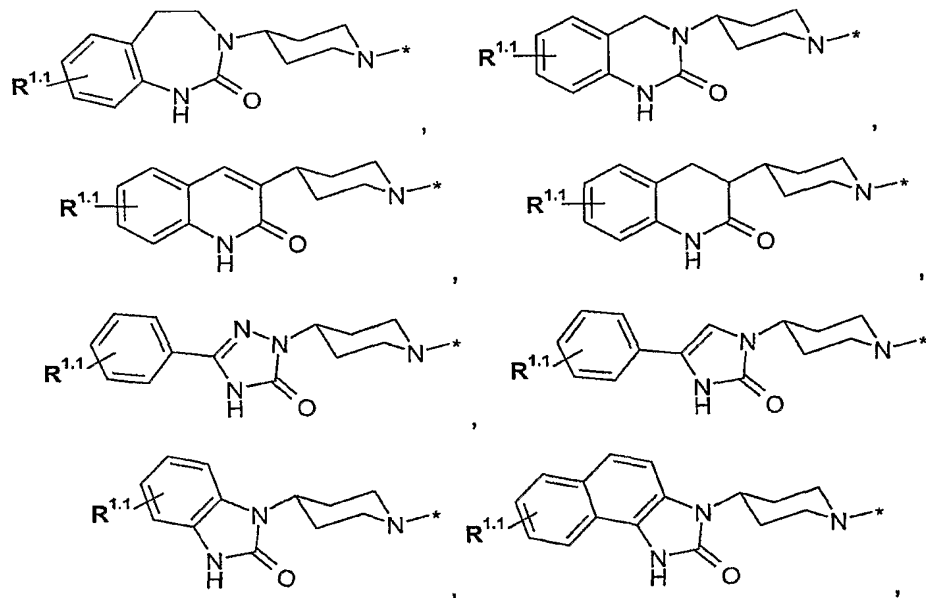
Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der  
 obigen allgemeinen Formel I, in denen

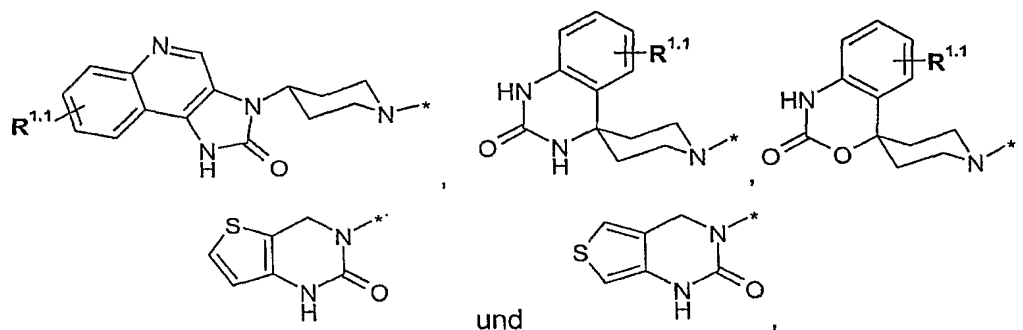
10

X CH<sub>2</sub>, NH oder O,

R<sup>1</sup> eine Gruppe ausgewählt aus

15





worin

5

$R^{1.1}$  H, Cl, Br, HO-, F<sub>3</sub>C- oder H<sub>3</sub>C-O- darstellt,

$R^2$  eine Gruppe der allgemeinen Formeln II



10

worin

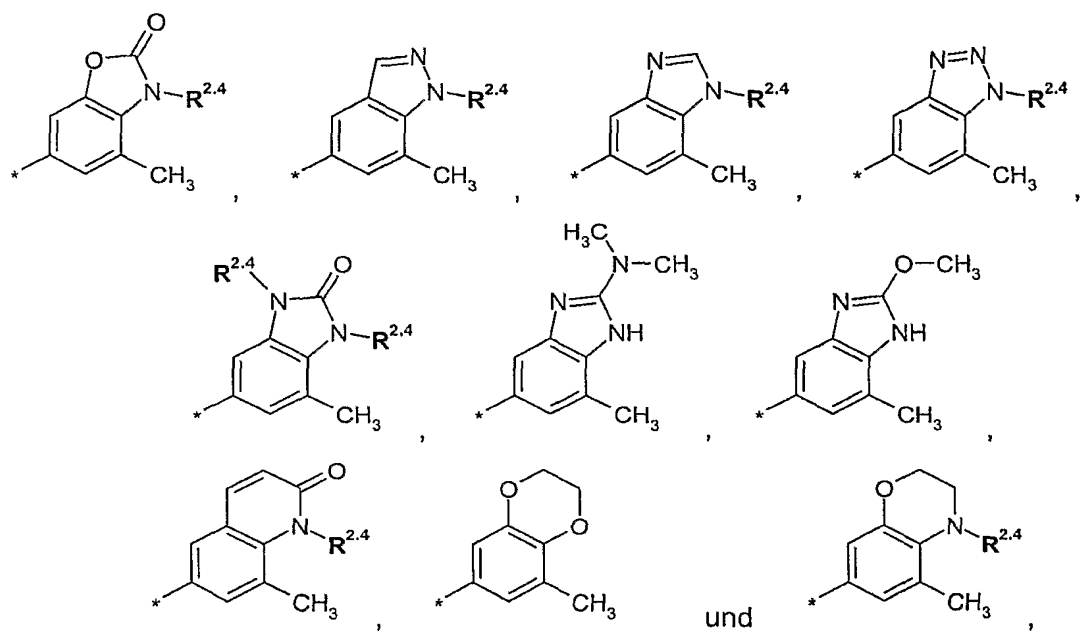
$R^{2.1}$  H, Cl, Br, H<sub>3</sub>C-O-, H<sub>3</sub>C-, F<sub>3</sub>C- oder H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-,

15

$R^{2.2}$  H<sub>2</sub>N-, HO-, H<sub>3</sub>C-O-, H-C(O)-O- oder H<sub>3</sub>C-C(O)-O-,

$R^{2.3}$  H, Cl, Br, H<sub>3</sub>C- oder F<sub>3</sub>C- darstellt, oder

20  $R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

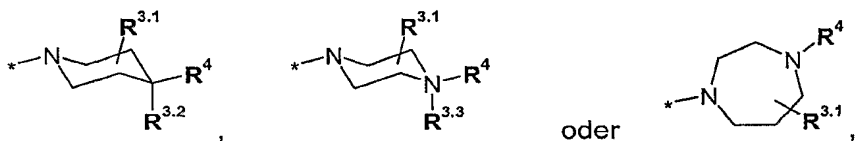


5 worin

**R<sup>2,4</sup>** H oder H<sub>3</sub>C- darstellt,

**R<sup>3</sup>** eine Gruppe der allgemeinen Formeln III

10



worin

15 **R<sup>3.1</sup>** H oder H<sub>3</sub>C-,

**R<sup>3.2</sup>** H oder H<sub>3</sub>C- und

**R<sup>3,3</sup>** ein freies Elektronenpaar oder das Sauerstoffatom darstellt,

20

$R^4$  eine gegebenenfalls durch  $R^{4,1}$  substituierte 4- bis 7-gliedrige Oxicycloalkylgruppe und

$R^{4,1}$  HO- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl- darstellt,

5

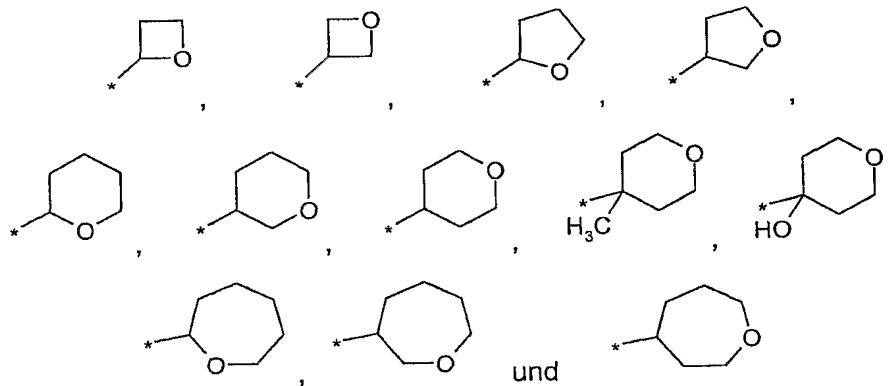
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10 Eine bevorzugte dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie voranstehend unter der zweiten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

15

$R^4$  eine Gruppe ausgewählt aus



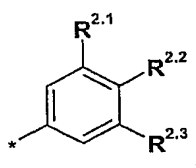
bedeuten,

25 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

5 **X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>** wie voranstehend unter der dritten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

**R<sup>2</sup>** eine Gruppe der allgemeinen Formel II



10

worin

**R<sup>2.1</sup>** H, Cl, Br, H<sub>3</sub>C-O-, H<sub>3</sub>C-, F<sub>3</sub>C- oder H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-,

15

**R<sup>2.2</sup>** H<sub>2</sub>N-, HO-, H<sub>3</sub>C-O-, H-C(O)-O- oder H<sub>3</sub>C-C(O)-O-,

**R<sup>2.3</sup>** H, Cl, Br, H<sub>3</sub>C- oder F<sub>3</sub>C- darstellt, bedeutet,

20

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

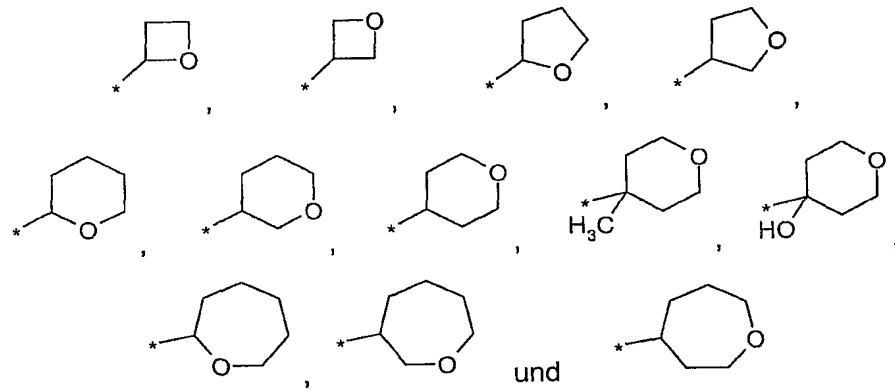
Eine bevorzugte vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

25

**X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>** wie voranstehend unter der vierten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

**R<sup>4</sup>** eine Gruppe ausgewählt aus

30



5 bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

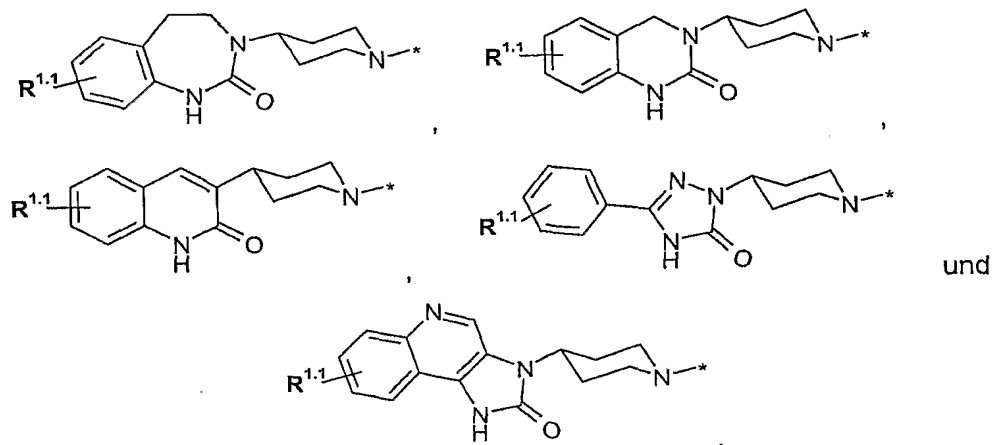
10

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

X CH<sub>2</sub>, NH oder O,

15

R<sup>1</sup> eine Gruppe ausgewählt aus



20

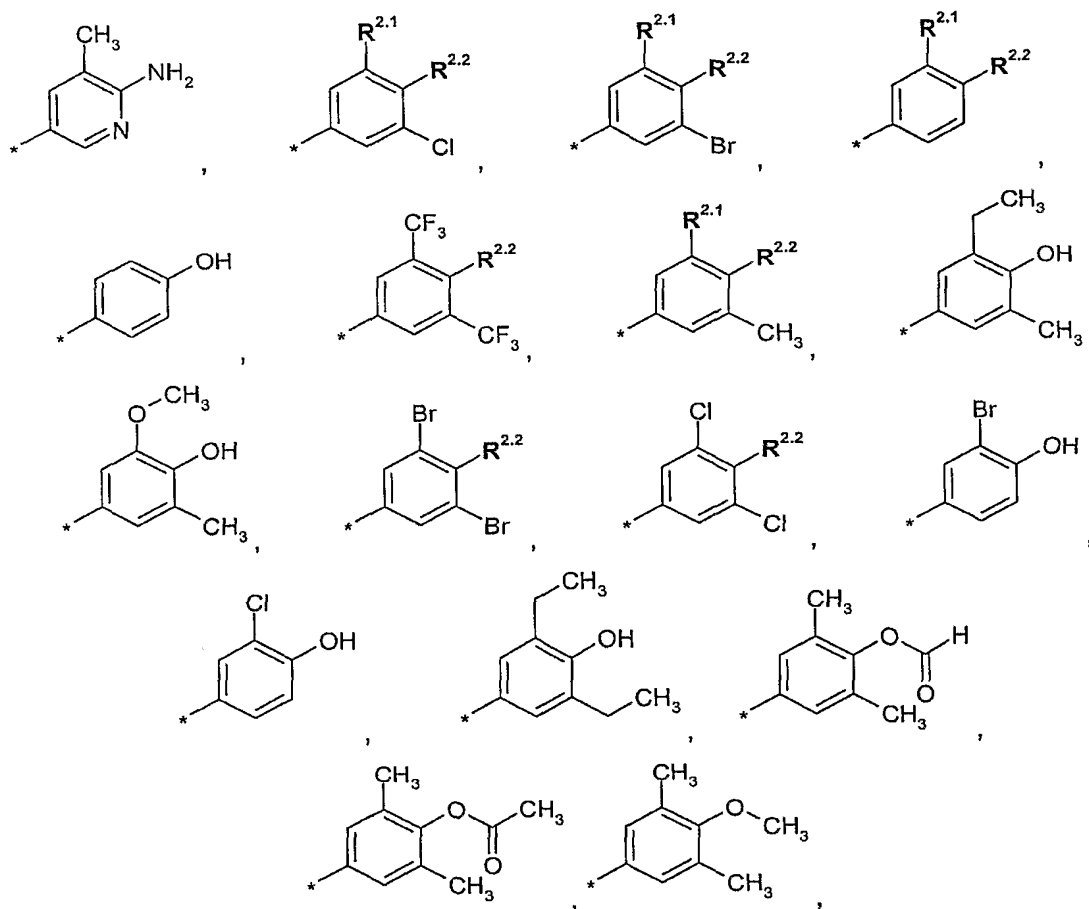


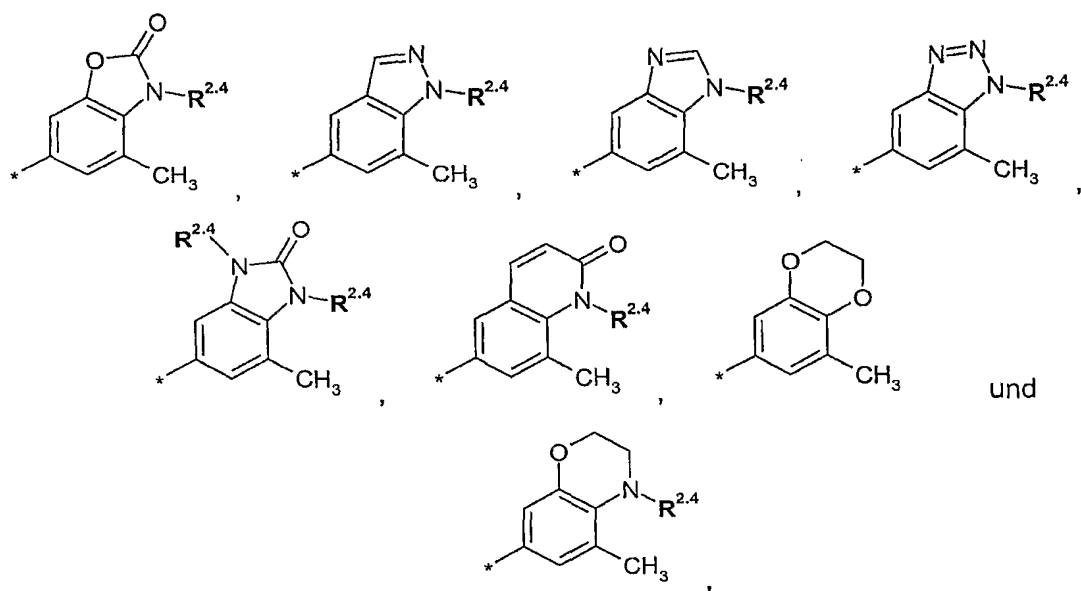
worin

$R^{1.1}$  H oder  $H_3C-O-$  darstellt,

5

$R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus





5    worin

$R^{2.1}$      $H_3C-$  oder  $F_3C-$ ,

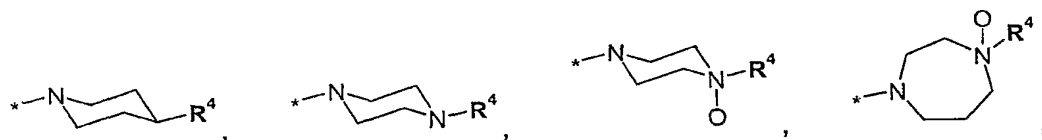
$R^{2.2}$      $H_2N-$  oder  $HO-$ ,

10

$R^{2.4}$      $H$  oder  $H_3C-$  darstellt,

$R^3$     eine Gruppe ausgewählt aus

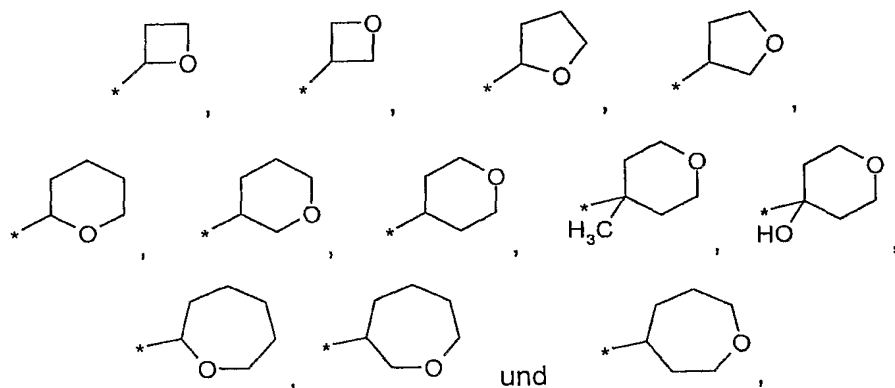
15



und

$R^4$     eine Gruppe ausgewählt aus

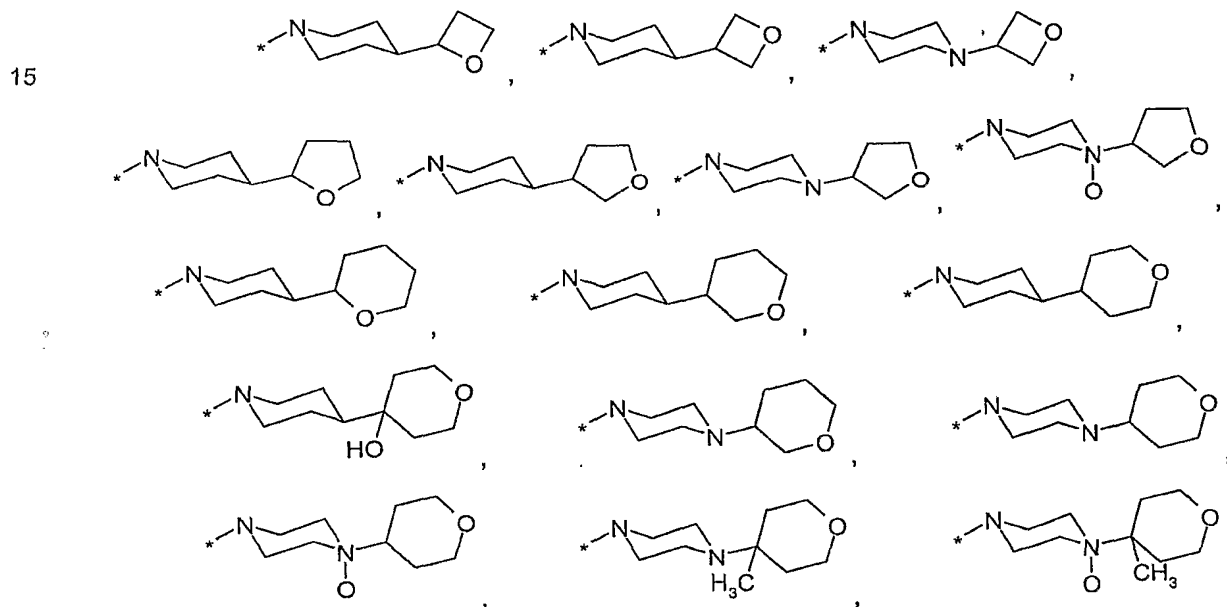
20

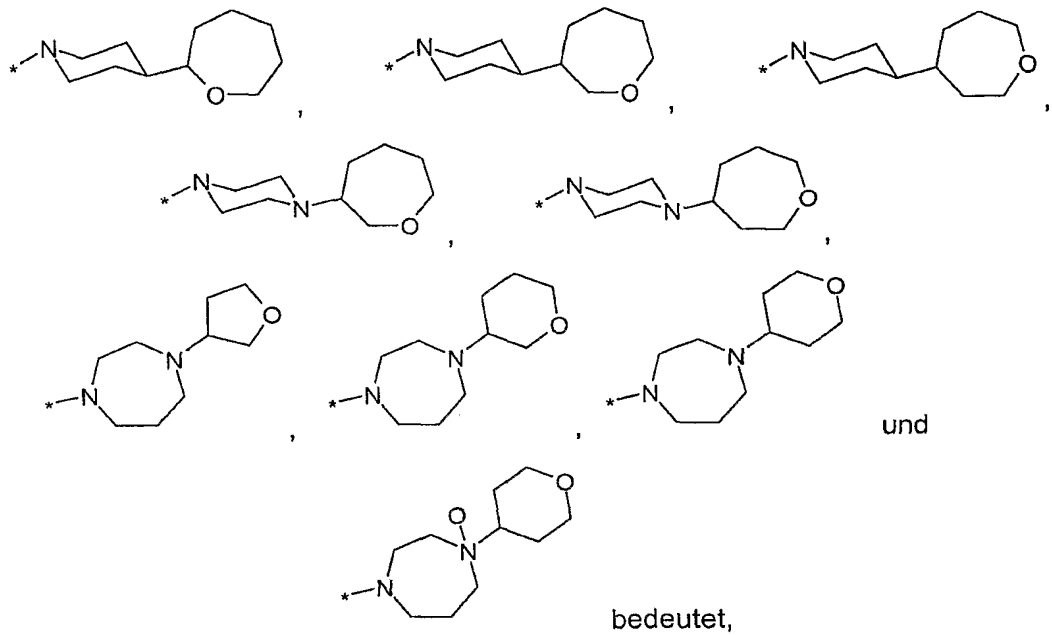


- 5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine bevorzugte fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den  
 10 Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  wie voranstehend unter der fünften Ausführungsform beschrieben definiert sind und  $-R^3-R^4$  zusammen eine Gruppe ausgewählt aus





5

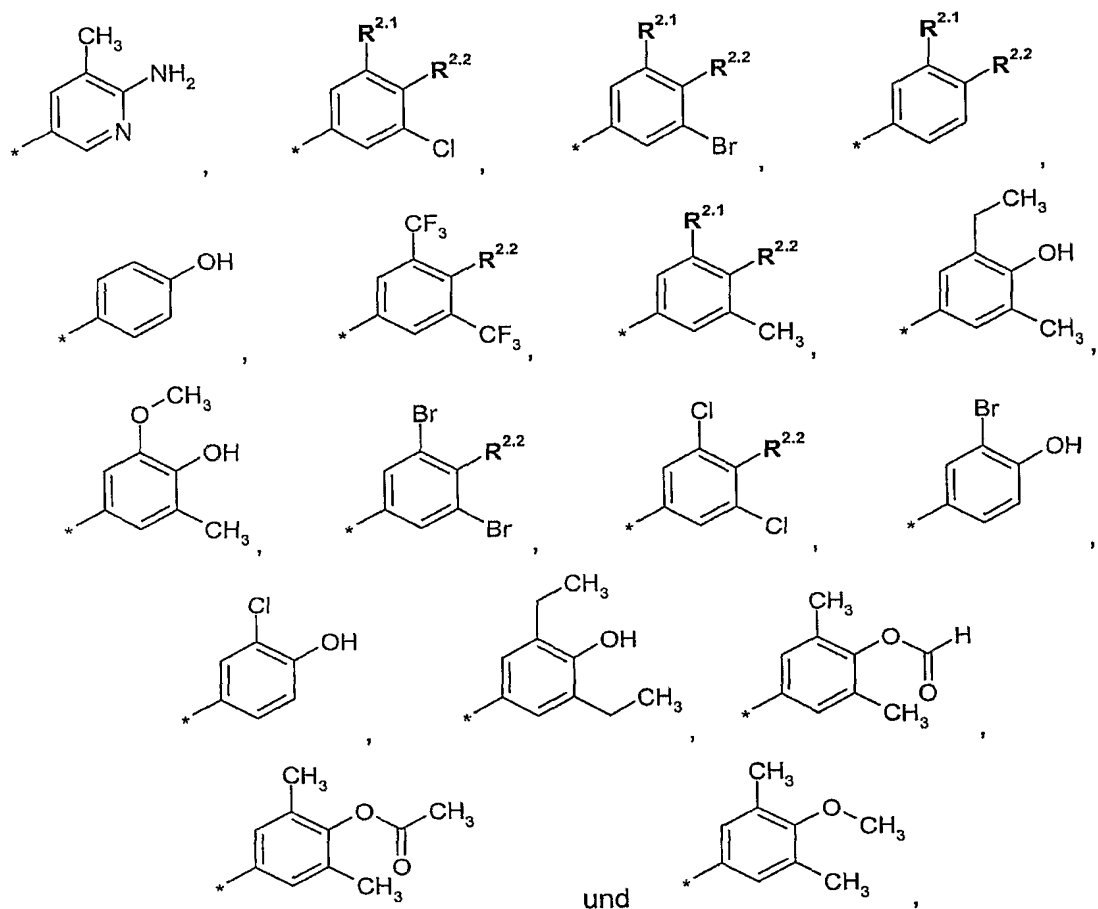
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 10 Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

**X**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>3</sup>** und **R<sup>4</sup>** wie voranstehend unter der fünften Ausführungsform beschrieben definiert sind und

15

**R<sup>2</sup>** eine Gruppe ausgewählt aus



worin

$R^{2.1}$   $H_3C-$  oder  $F_3C-$ ,

10

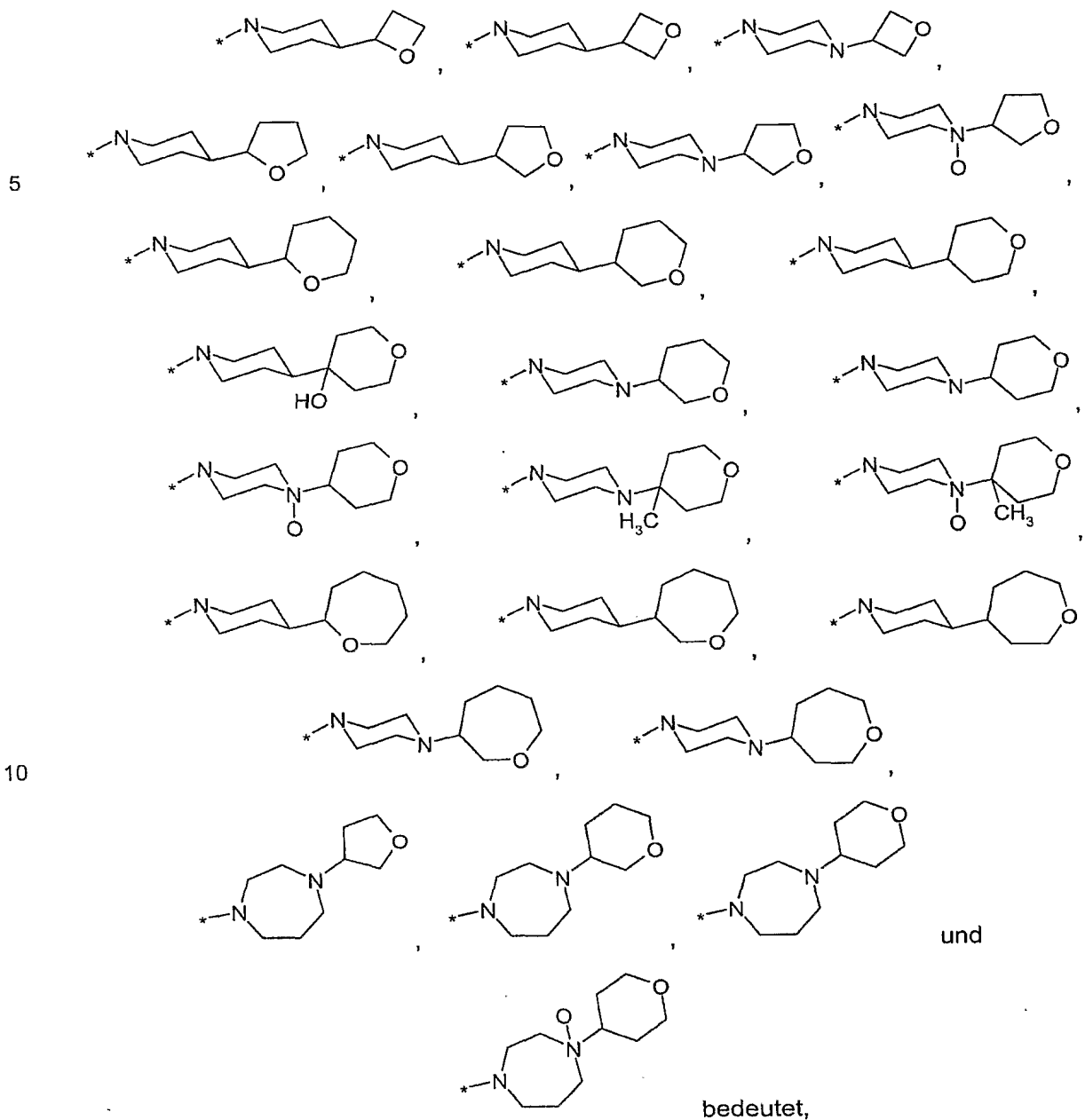
$R^{2.2}$   $H_2N-$  oder  $HO-$  darstellt, bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15

Eine bevorzugte sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

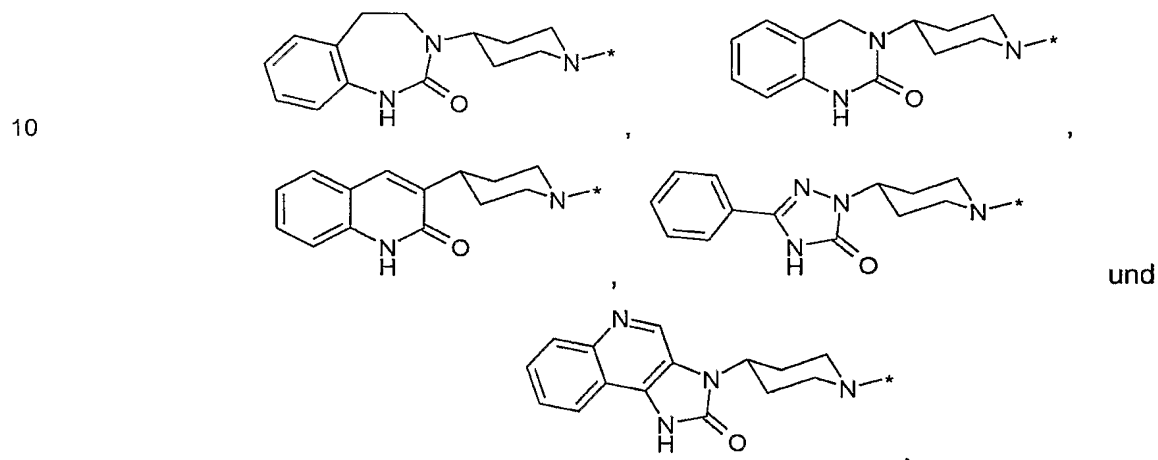
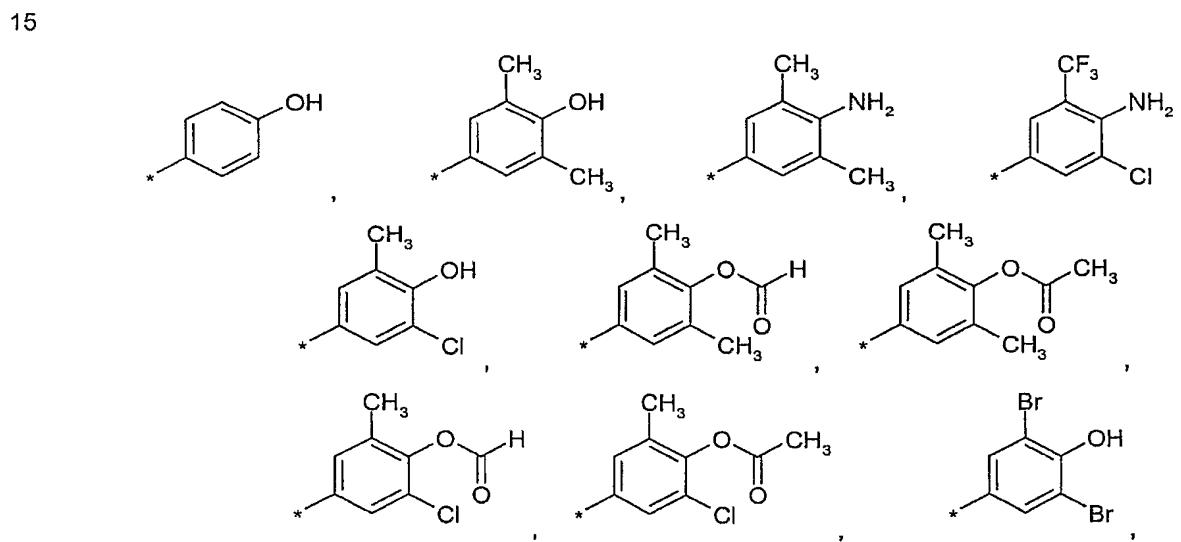
$R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  wie voranstehend unter der sechsten Ausführungsform beschrieben definiert sind und  $-R^3-R^4$  zusammen eine Gruppe ausgewählt aus

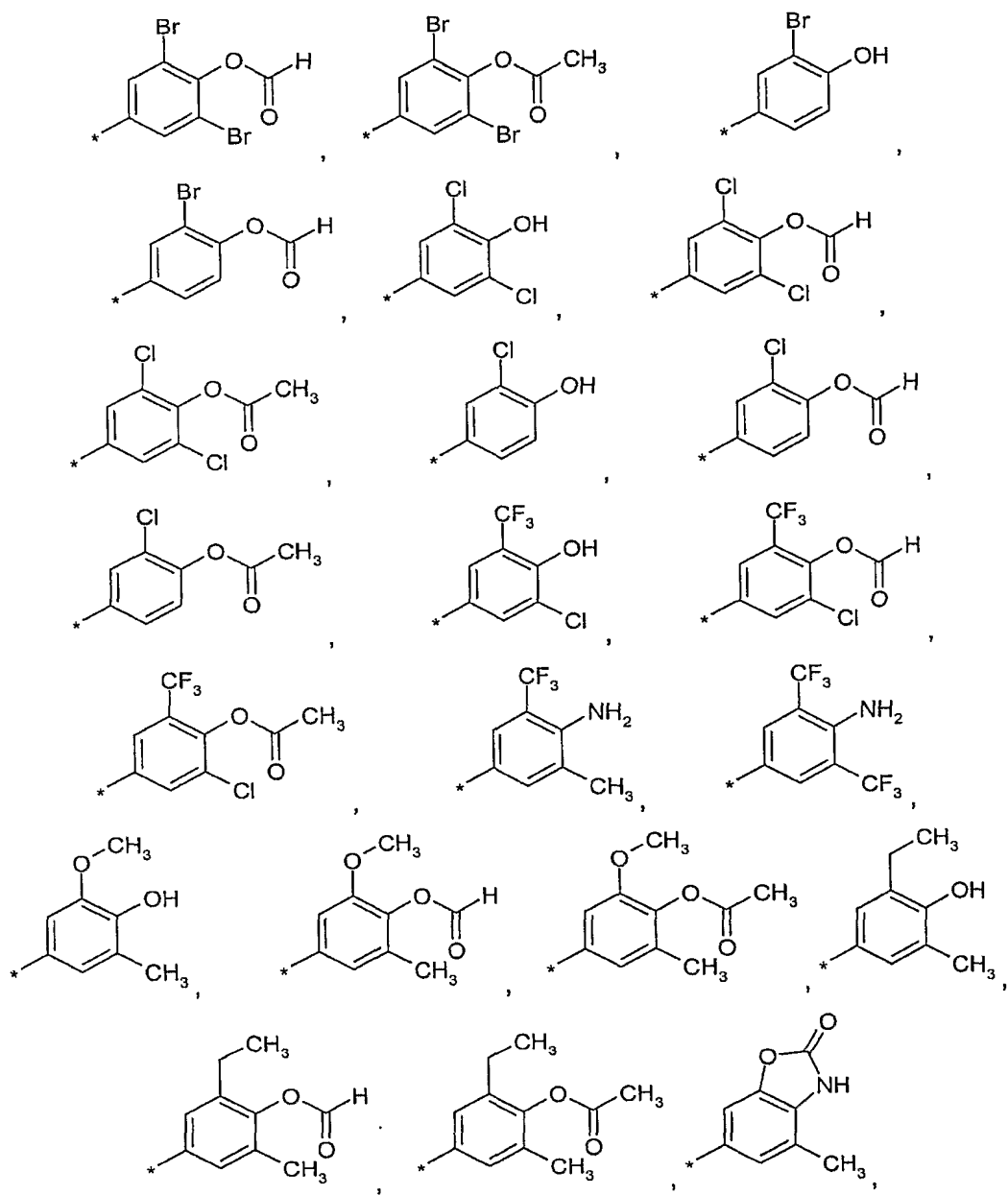


deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

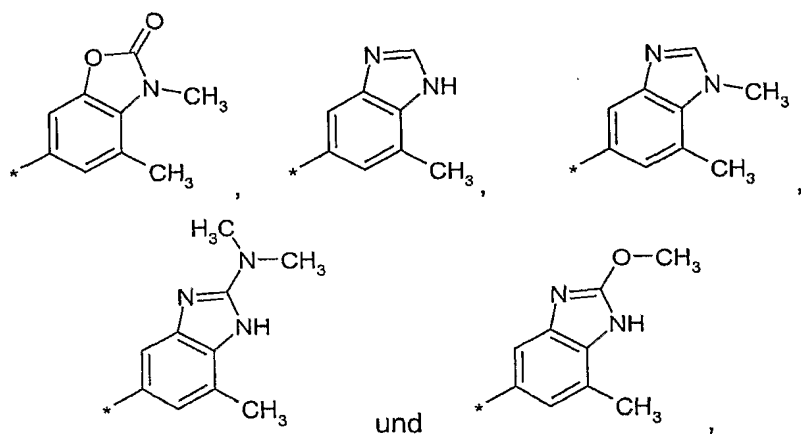
- 5 Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$  eine Gruppe ausgewählt aus

 $R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

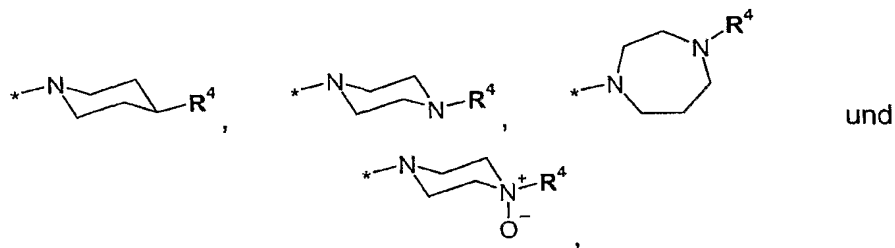






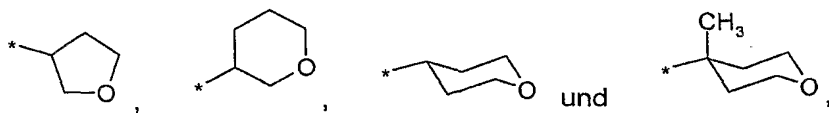
$R^3$  eine Gruppe ausgewählt aus

5



$R^4$  eine Gruppe ausgewählt aus

10



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

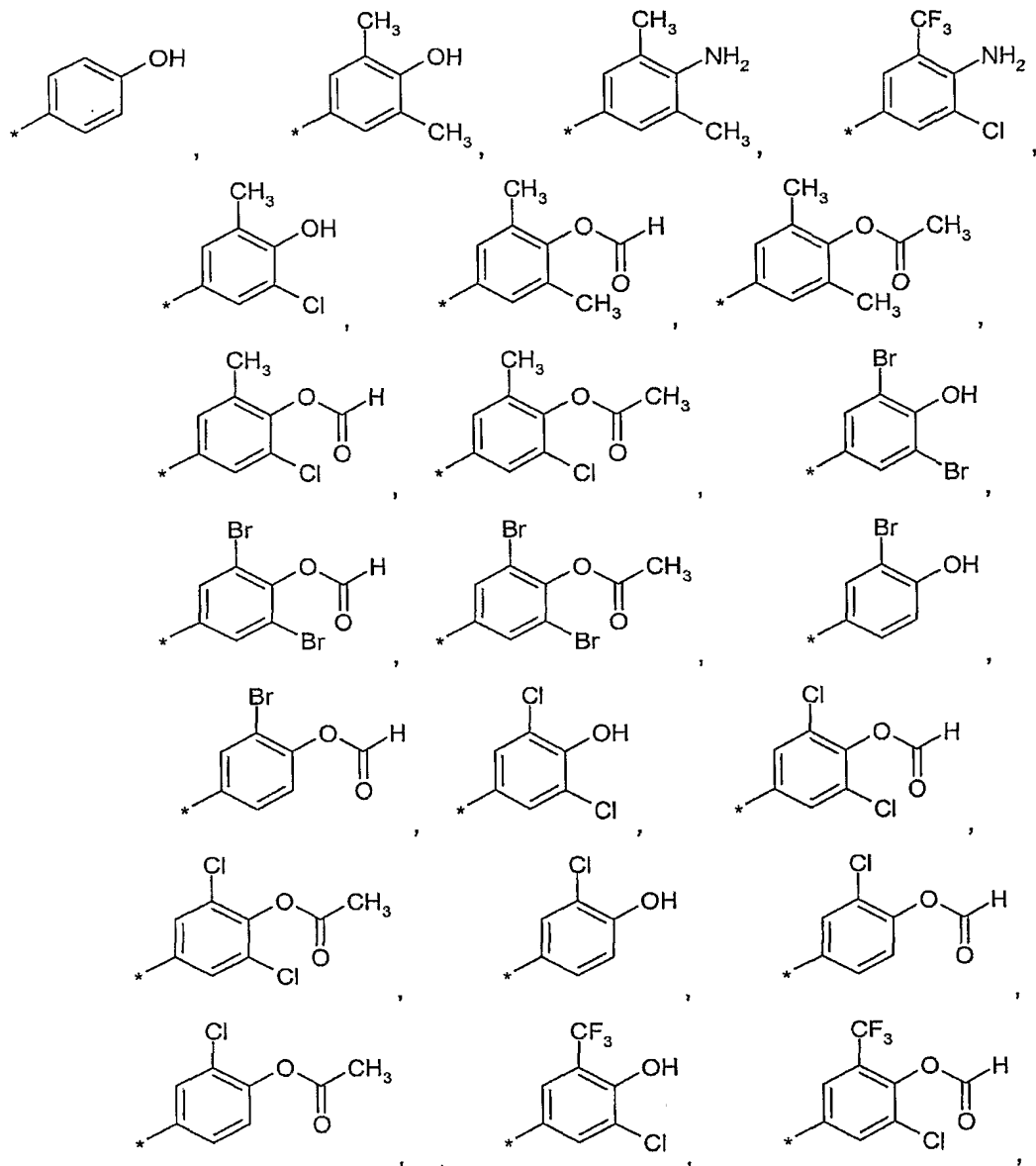
15

Eine bevorzugte siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

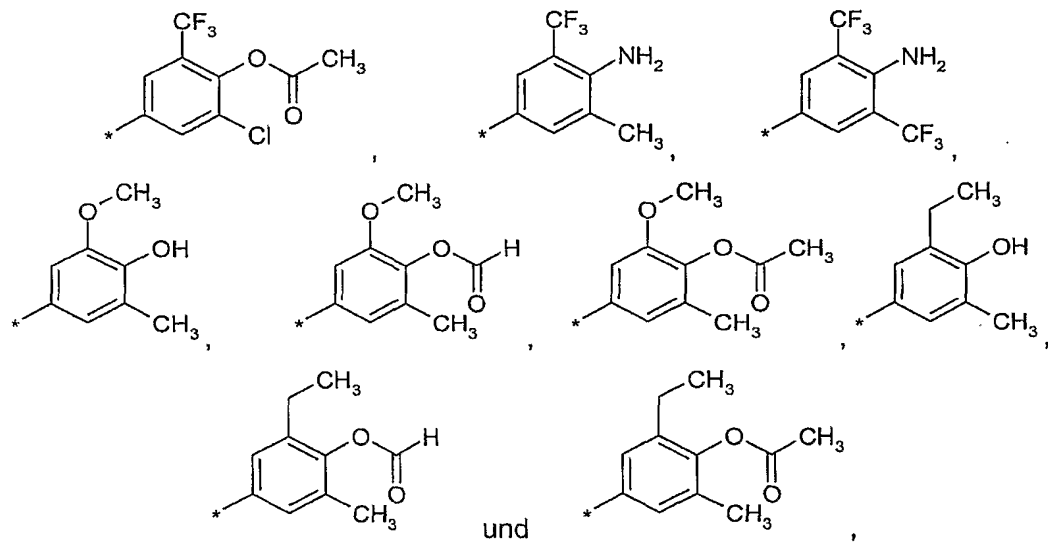
$X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  wie voranstehend unter der siebten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

$R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

5



10



5 bedeutet,

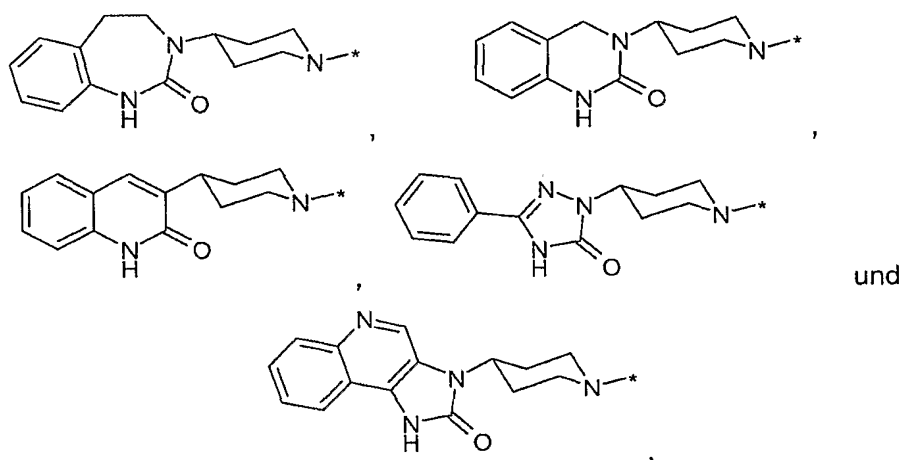
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10

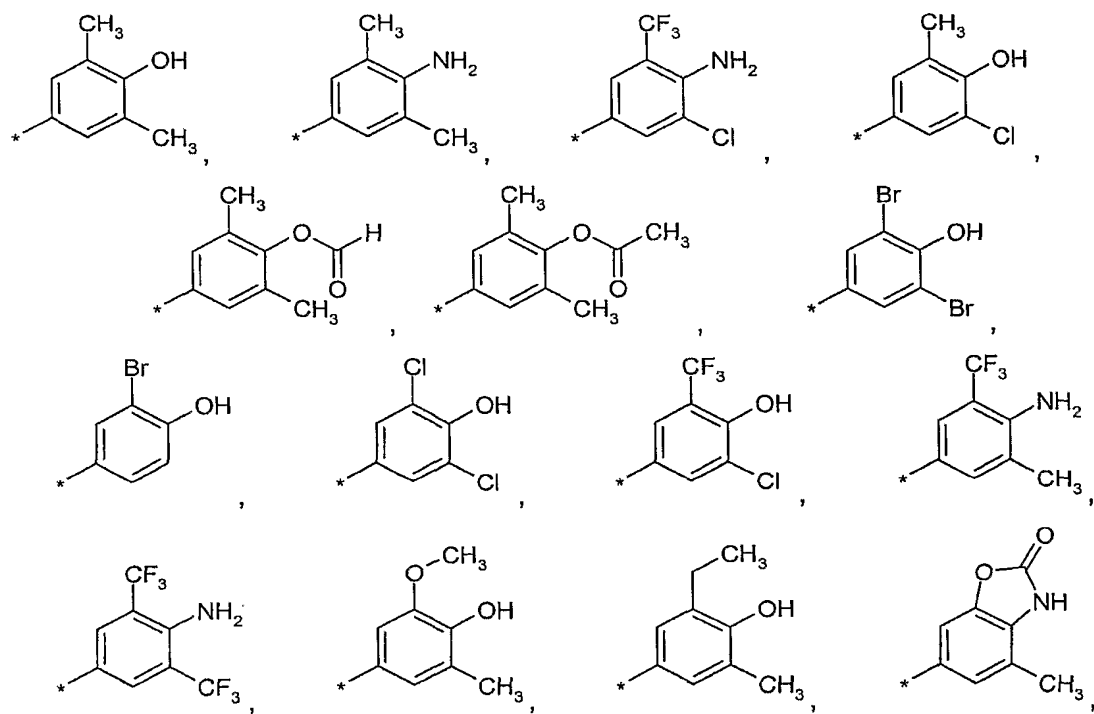
Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

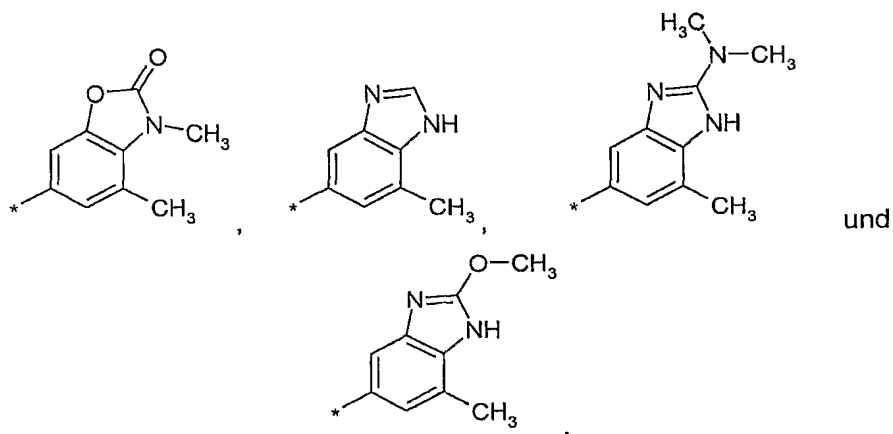
$R^1$  eine Gruppe ausgewählt aus

15



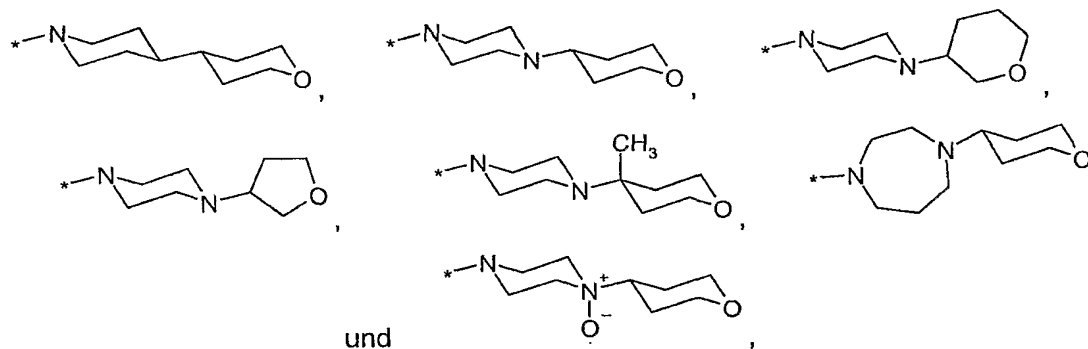
5  $R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus





$R^3$ - $R^4$  zusammen eine Gruppe ausgewählt aus

5

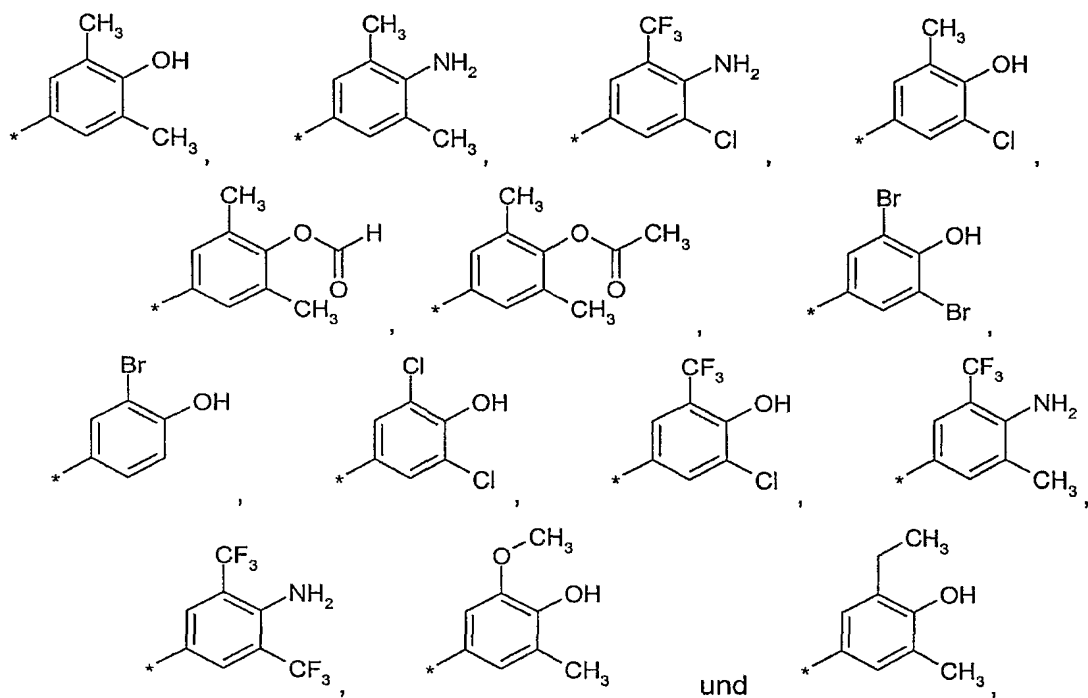


- 10 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15 Eine bevorzugte achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  wie voranstehend unter der achten Ausführungsform beschrieben definiert sind und

20  $R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus



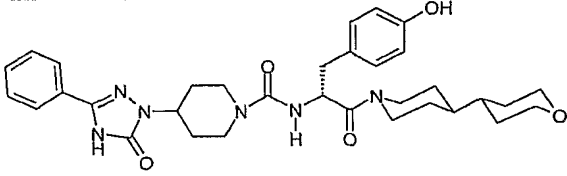
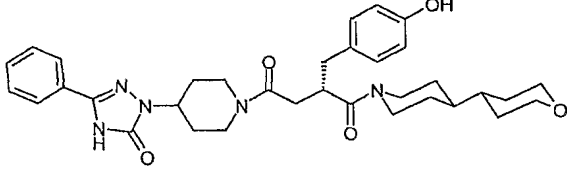
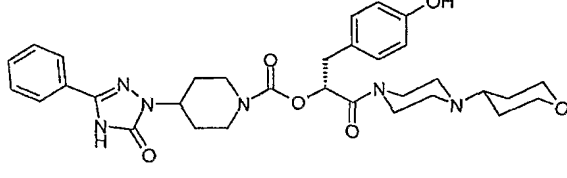
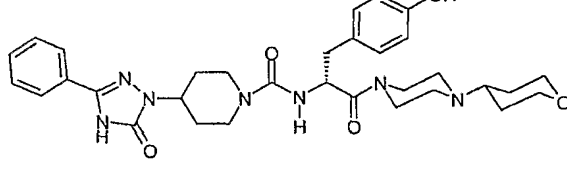
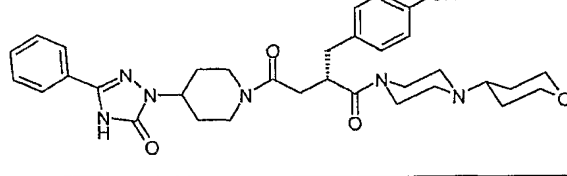
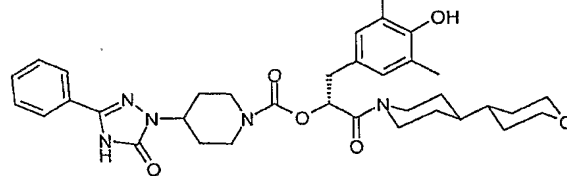
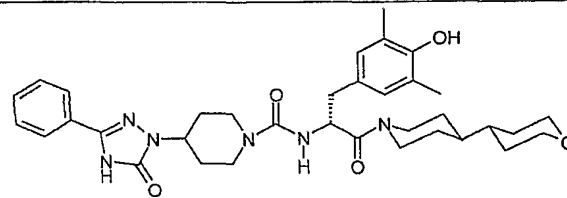
5

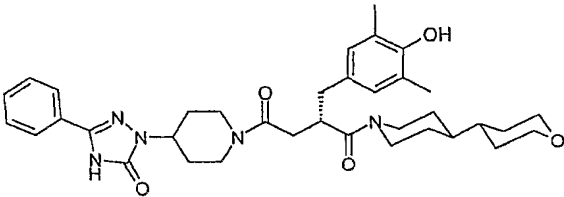
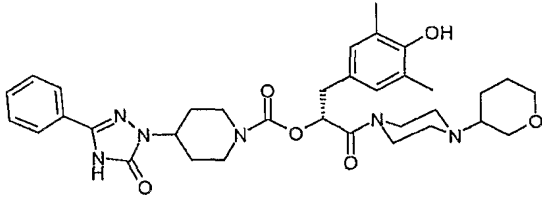
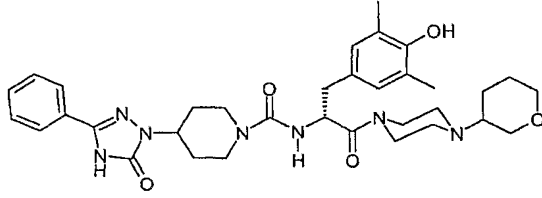
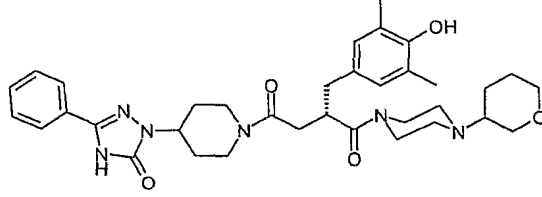
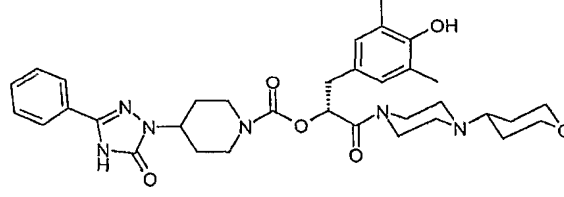
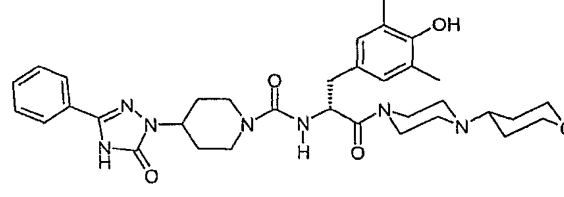
bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren  
 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiolo-  
 10 gisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

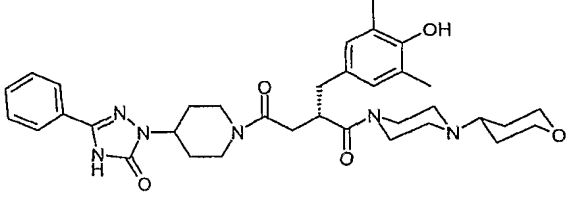
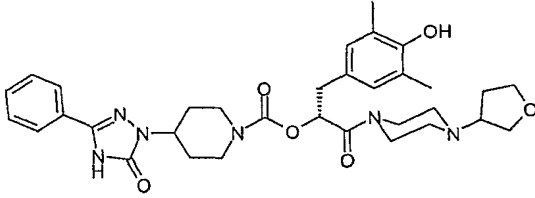
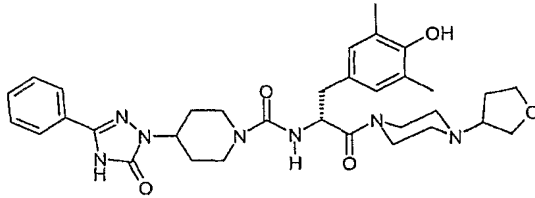
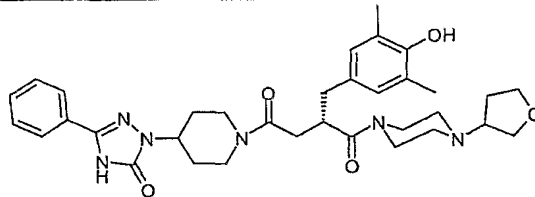
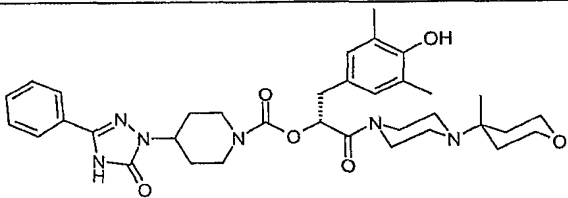
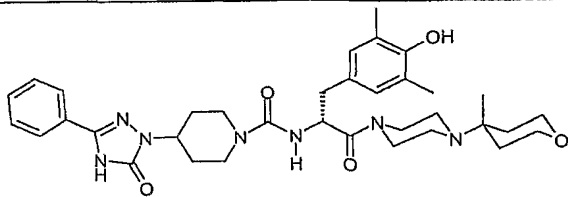
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien  
 beispielsweise weiterhin folgende Verbindungen genannt:

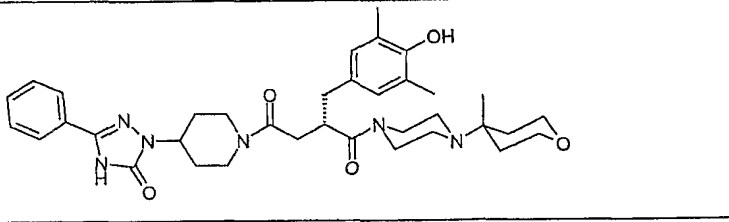
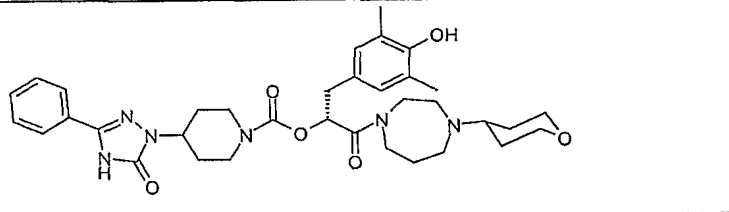
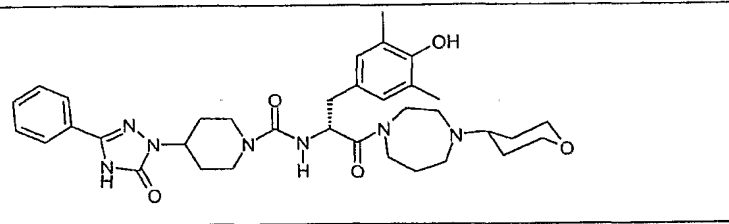
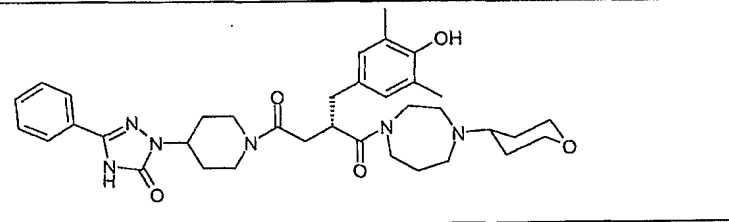
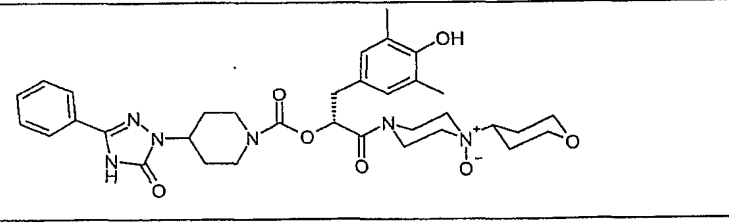
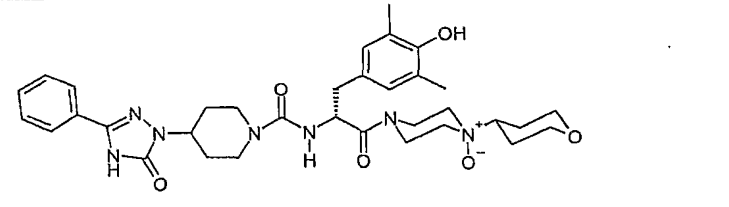
Nr.	Struktur
(1)	

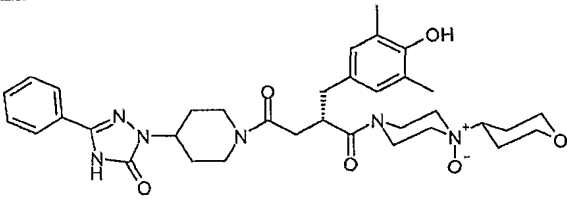
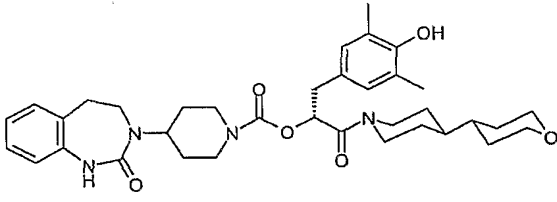
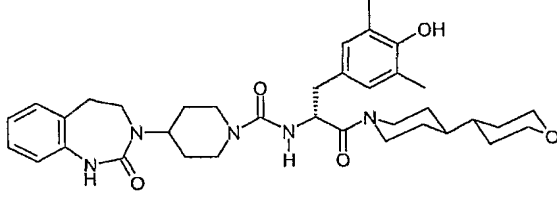
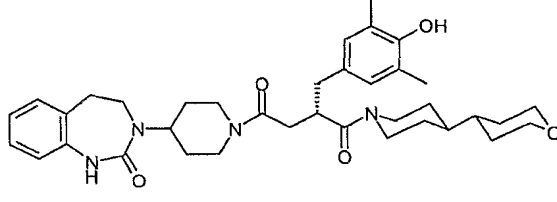
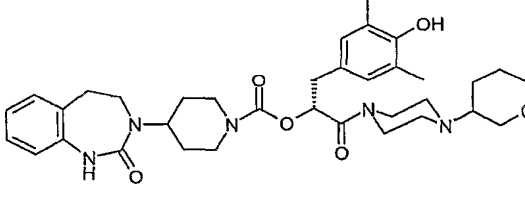
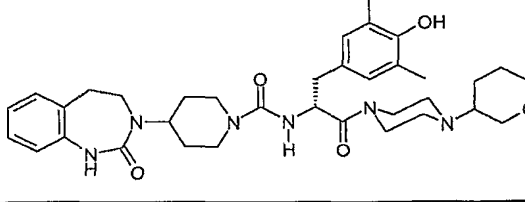
Nr.	Struktur
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

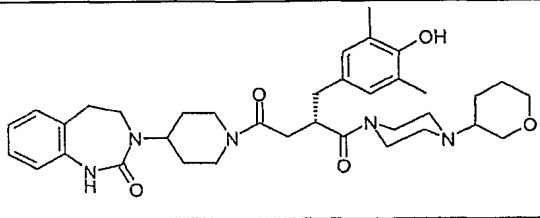
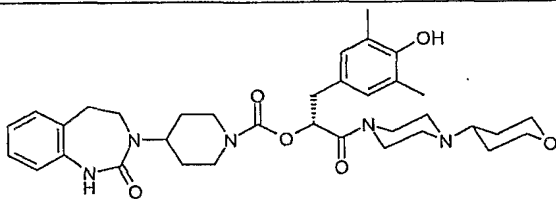
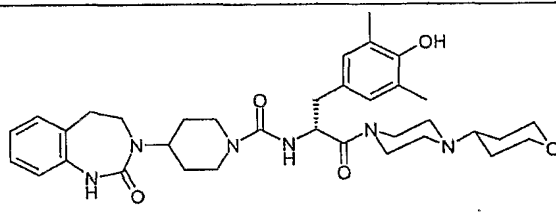
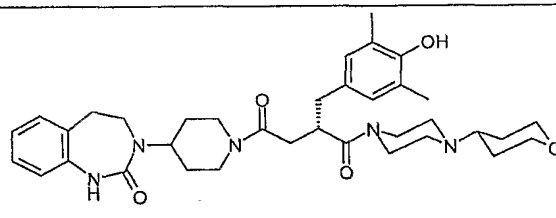
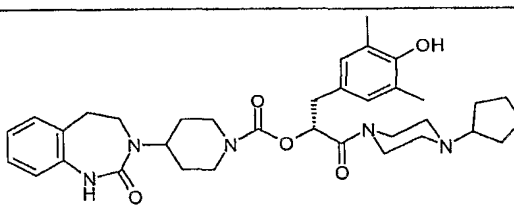
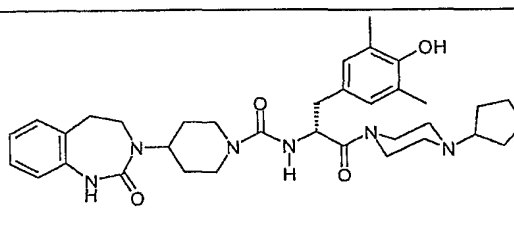
Nr.	Struktur
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

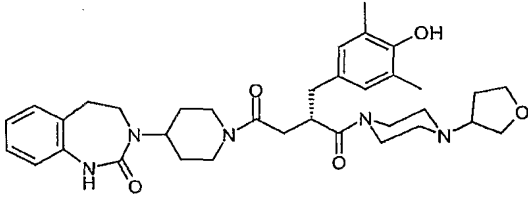
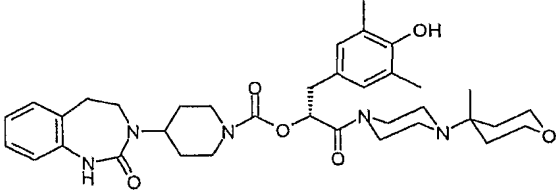
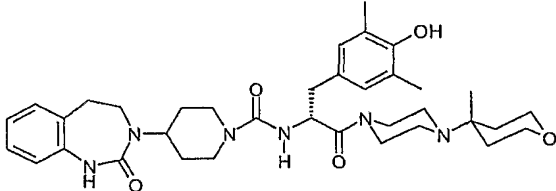
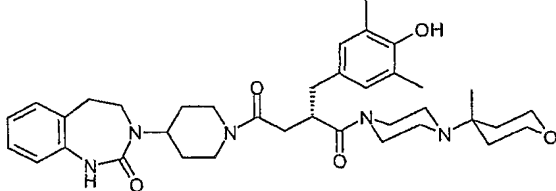
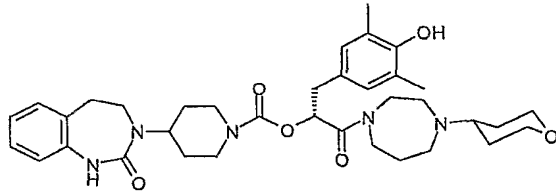
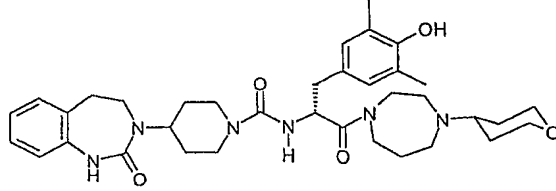


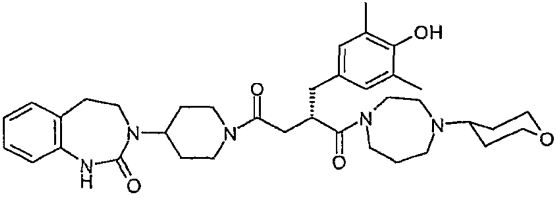
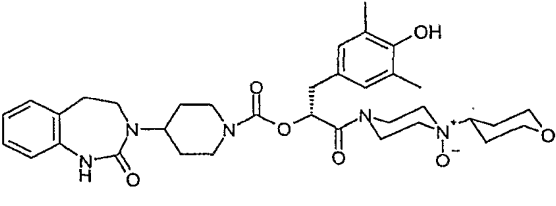
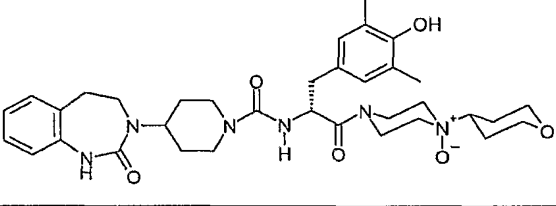
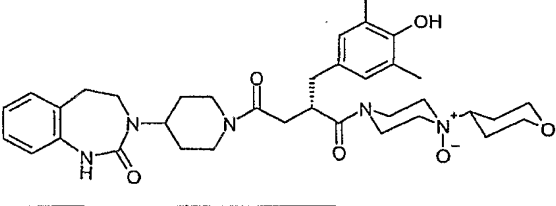
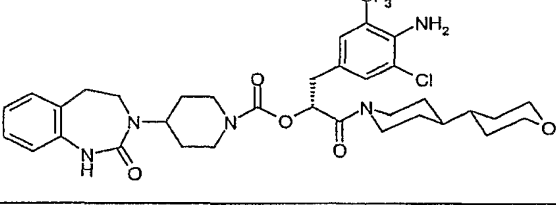
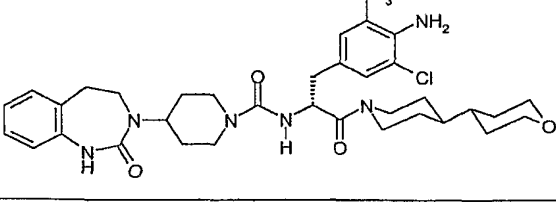
Nr.	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

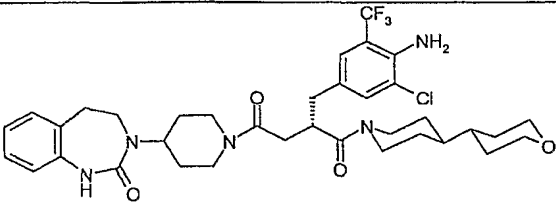
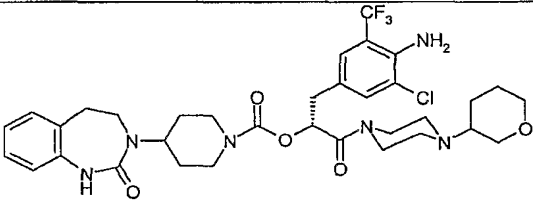
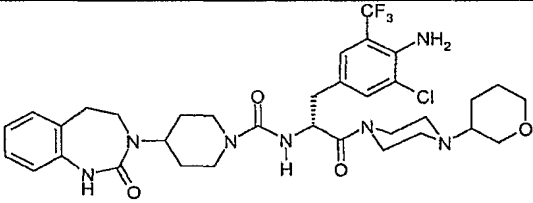
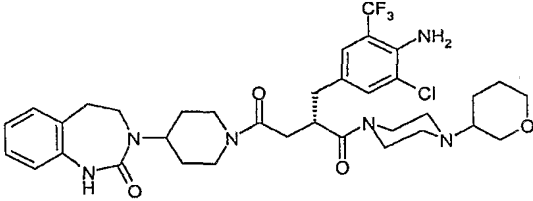
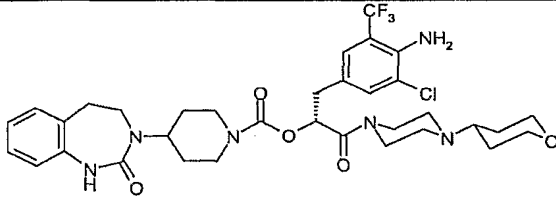
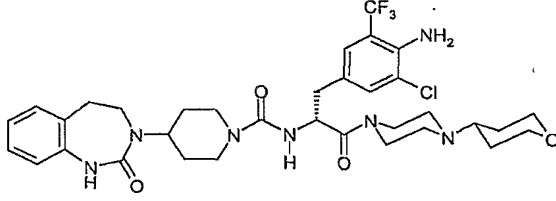
Nr.	Struktur
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	

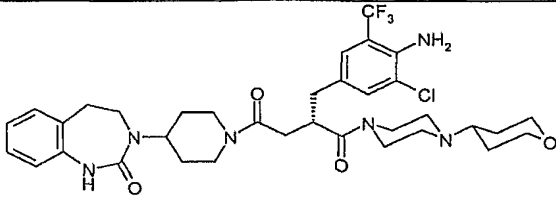
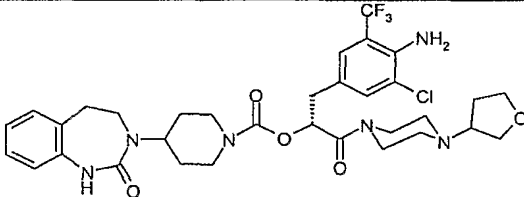
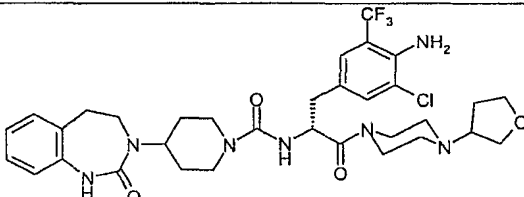
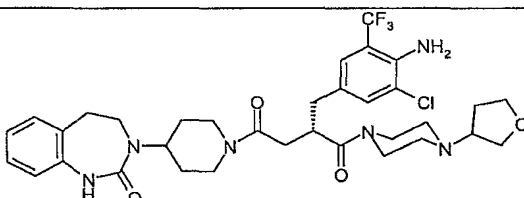
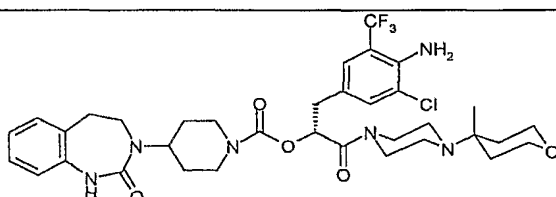
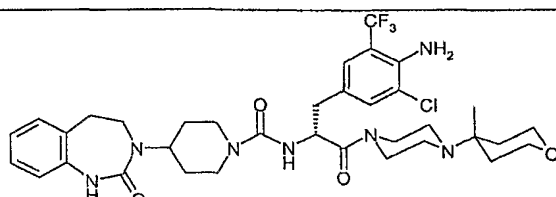
Nr.	Struktur
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

Nr.	Struktur
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	

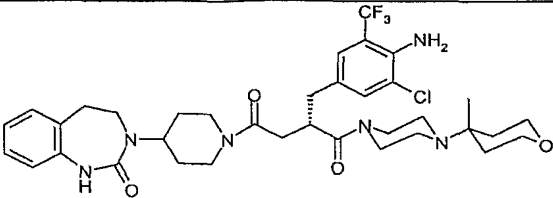
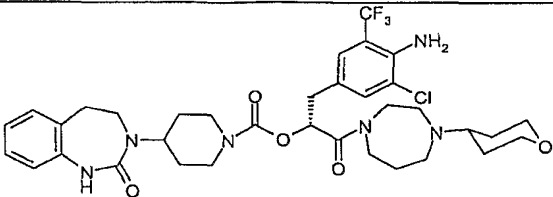
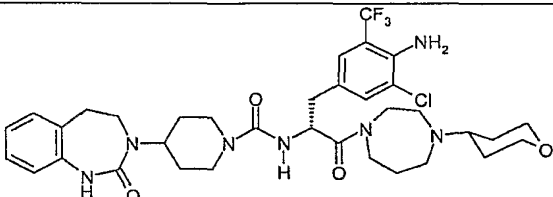
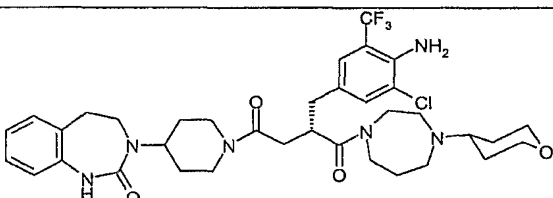
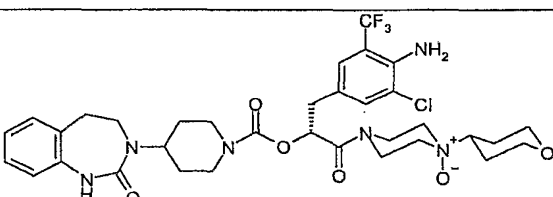
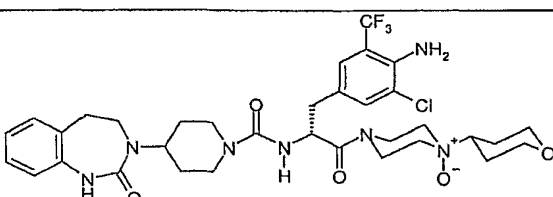
Nr.	Struktur
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	

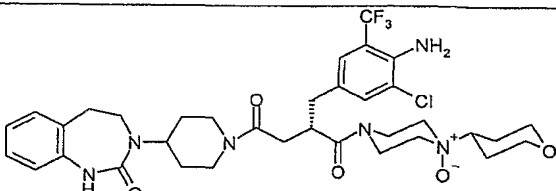
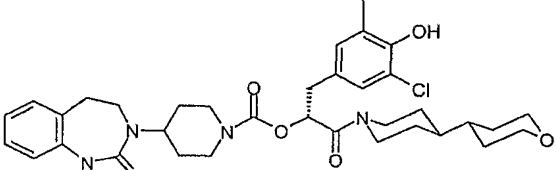
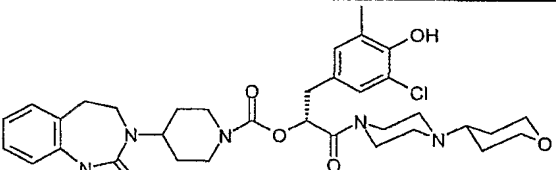
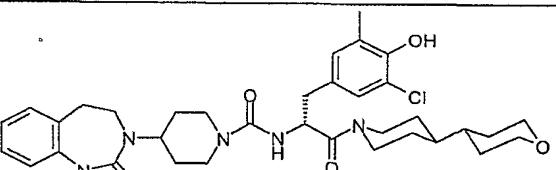
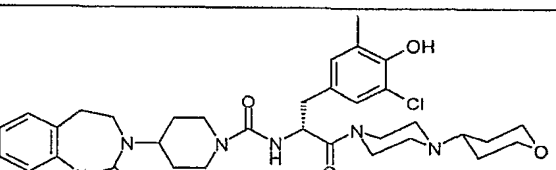
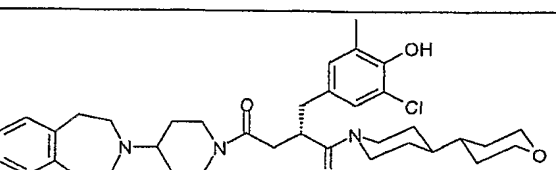
Nr.	Struktur
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	

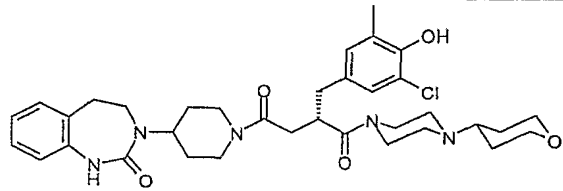
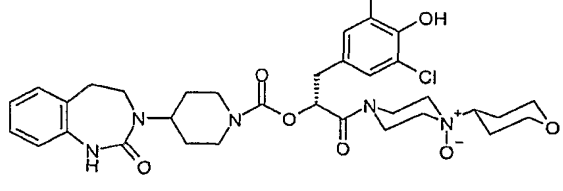
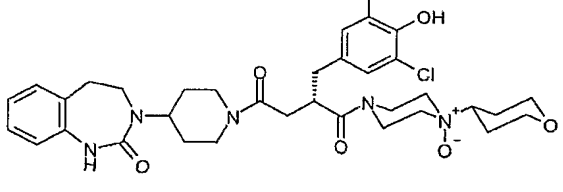
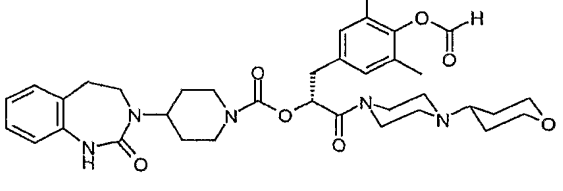
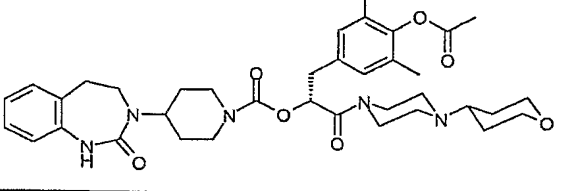
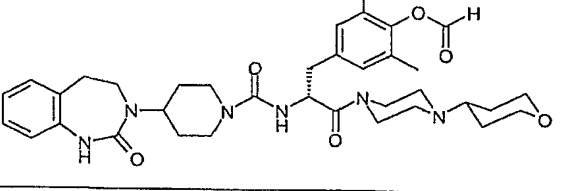
Nr.	Struktur
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

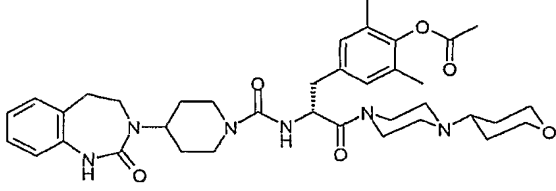
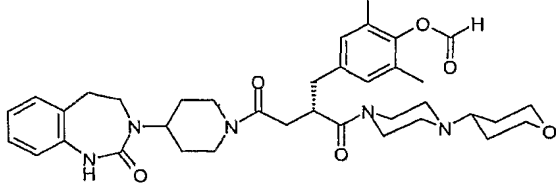
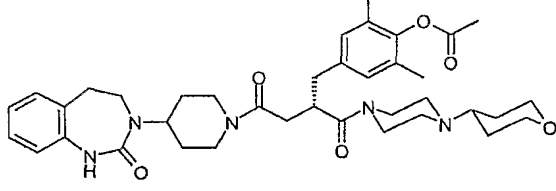
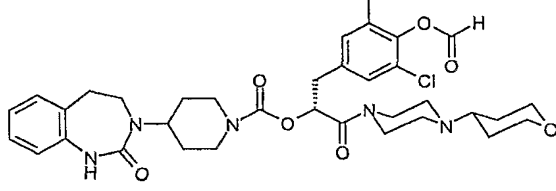
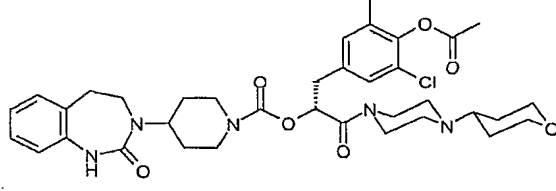
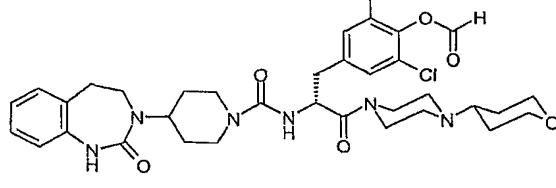
Nr.	Struktur
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	

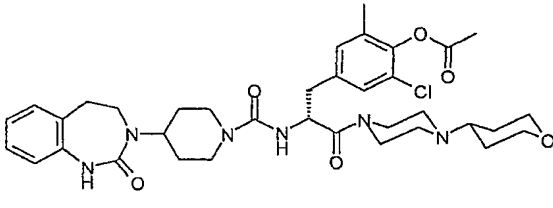
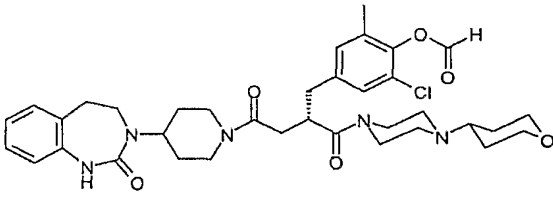
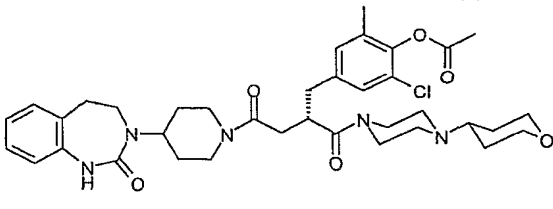
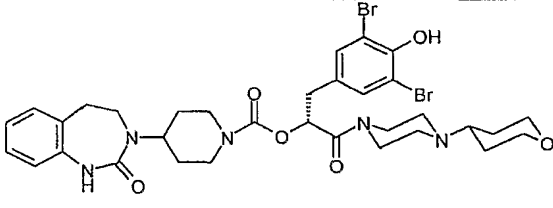
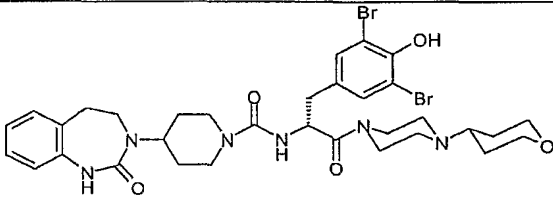
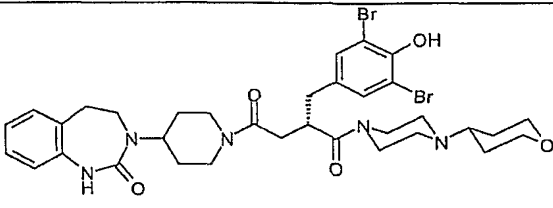


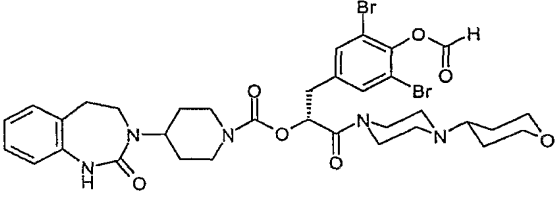
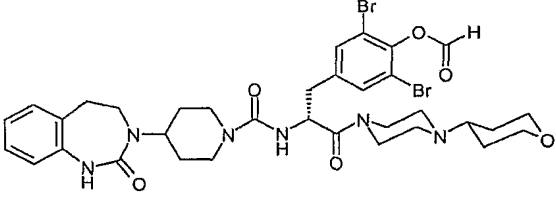
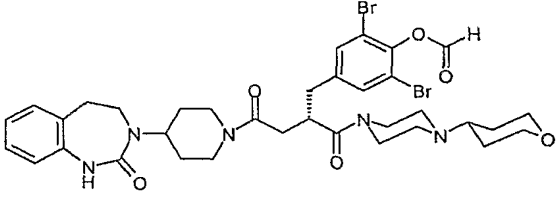
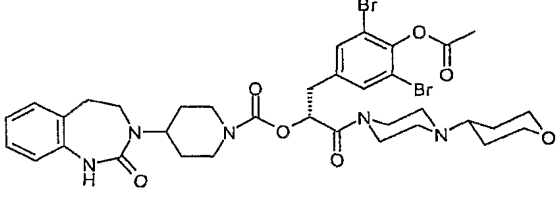
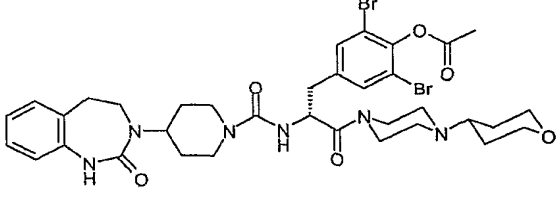
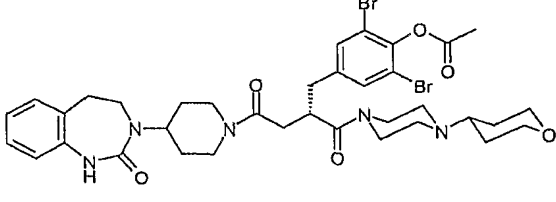
Nr.	Struktur
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	

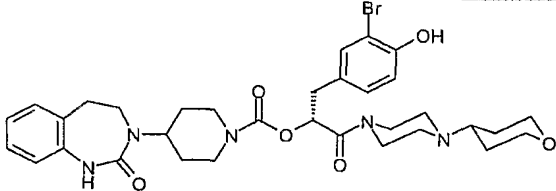
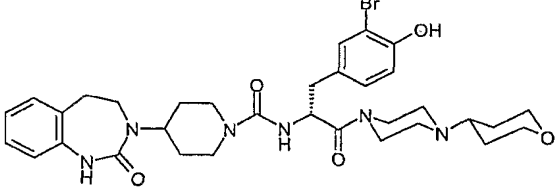
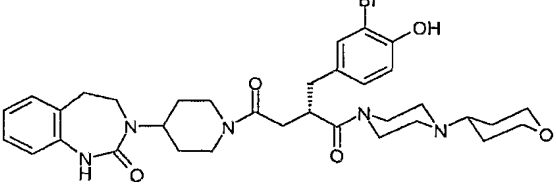
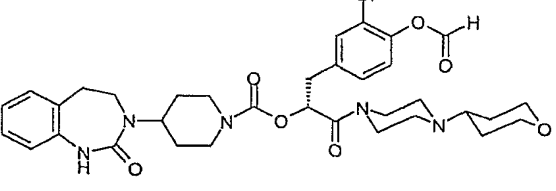
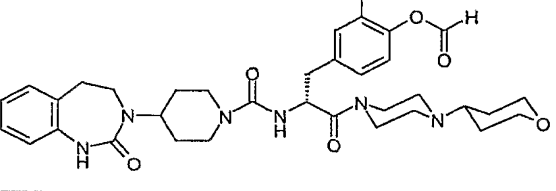
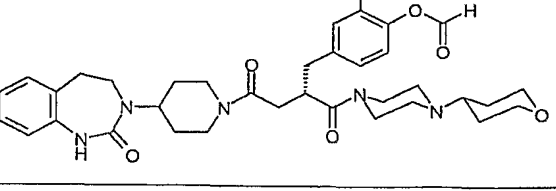
Nr.	Struktur
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	

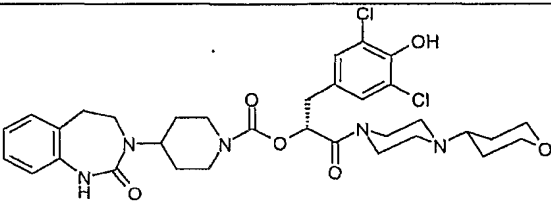
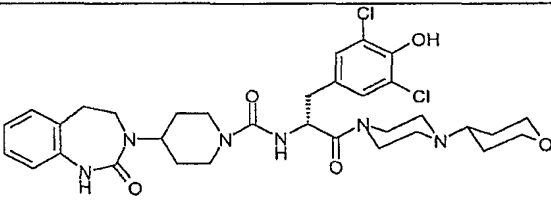
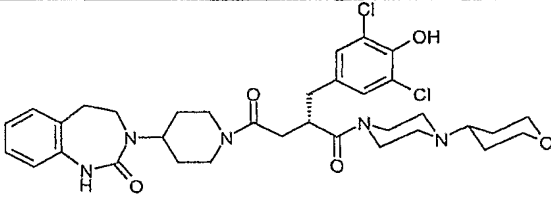
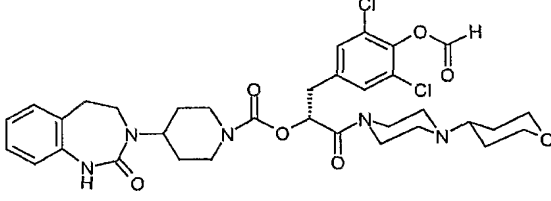
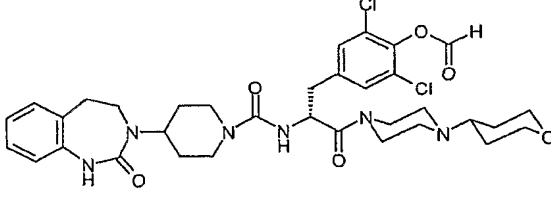
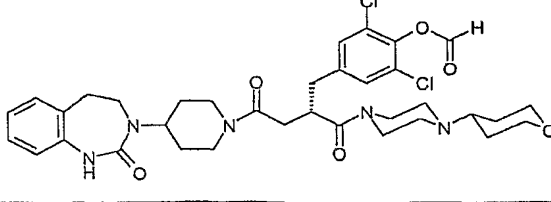
Nr.	Struktur
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

Nr.	Struktur
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(84)	

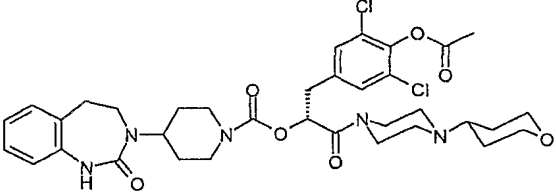
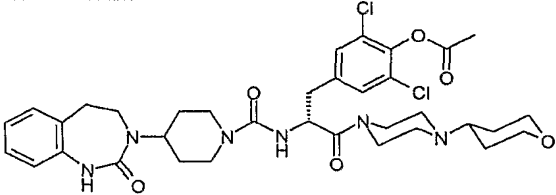
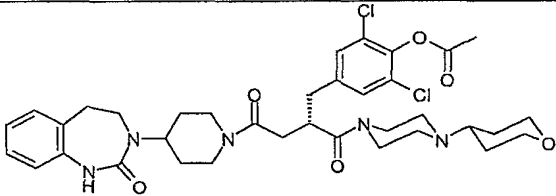
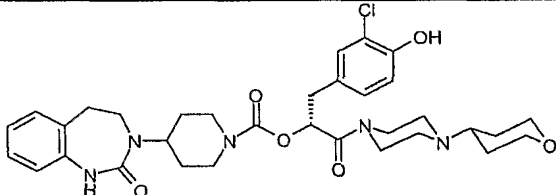
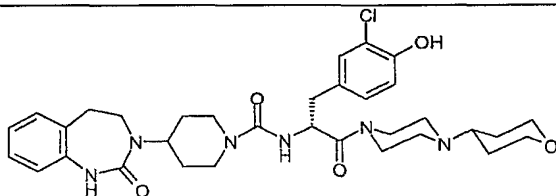
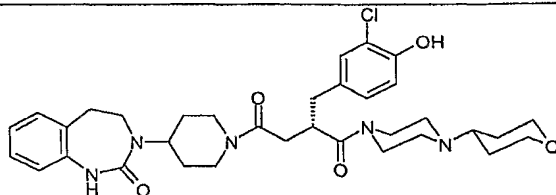
Nr.	Struktur
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	

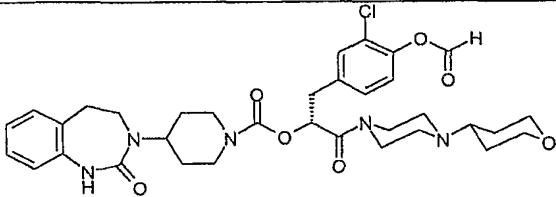
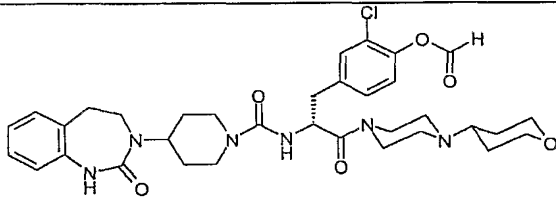
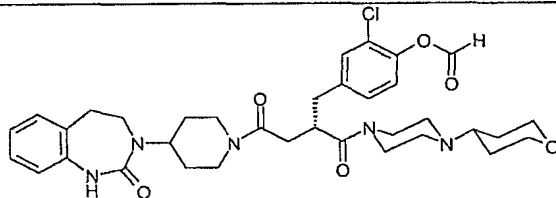
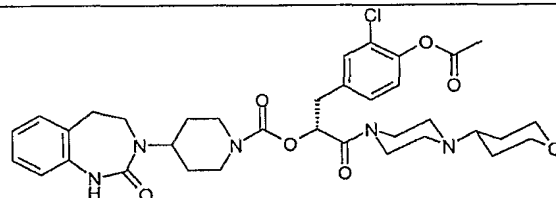
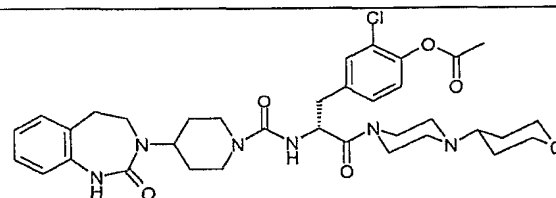
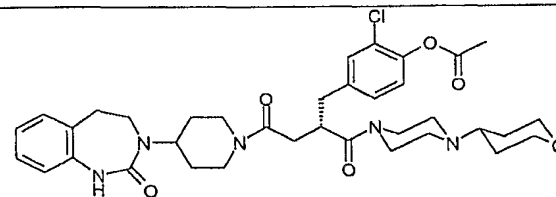
Nr.	Struktur
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

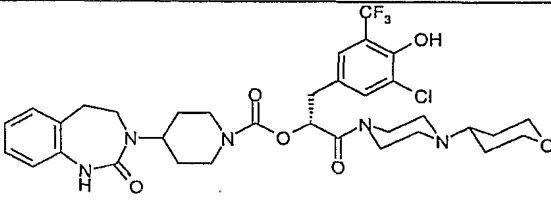
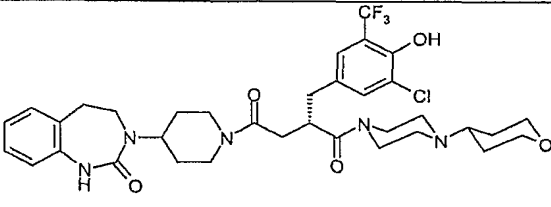
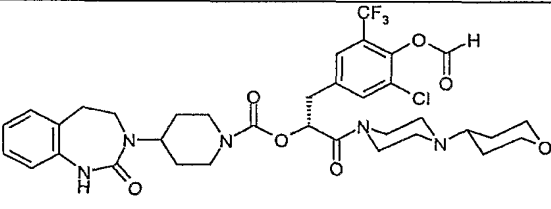
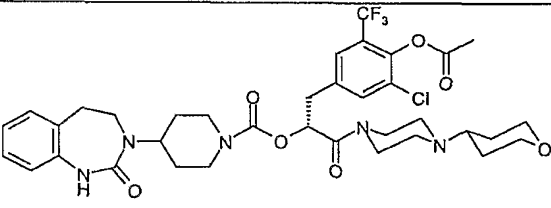
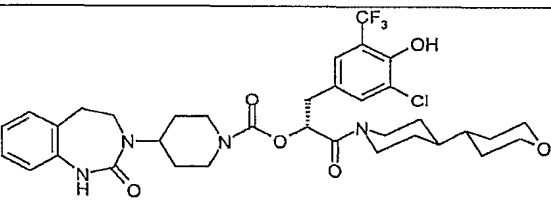
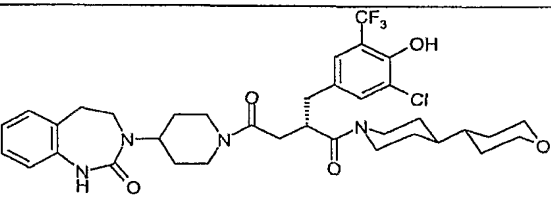
Nr.	Struktur
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

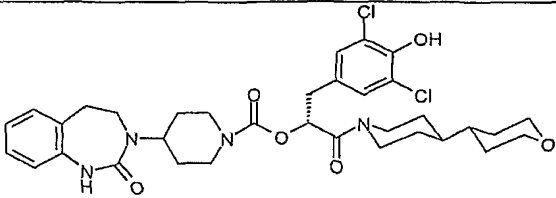
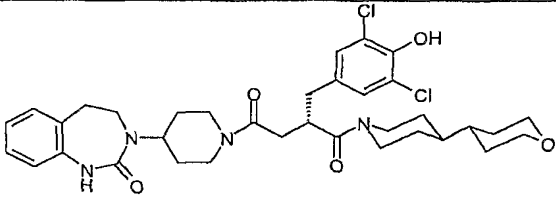
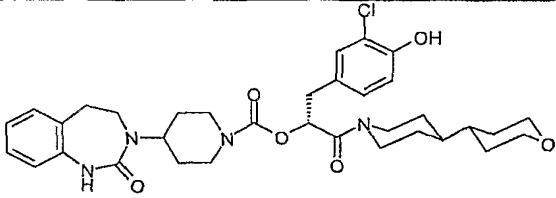
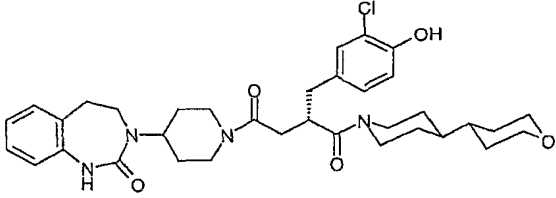
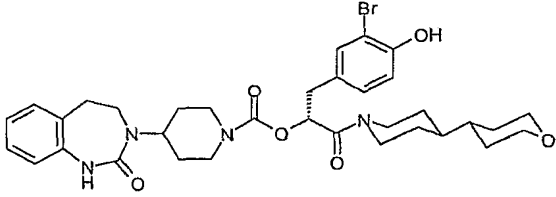
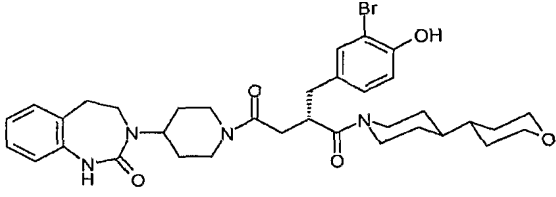
Nr.	Struktur
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

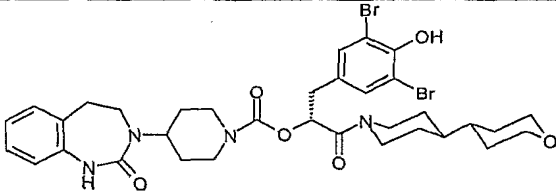
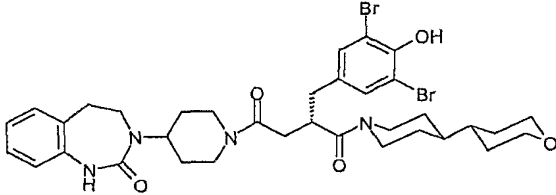
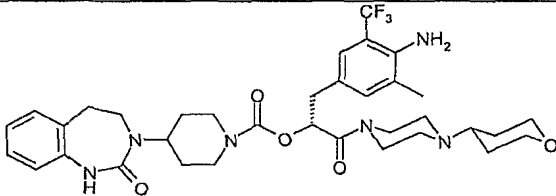
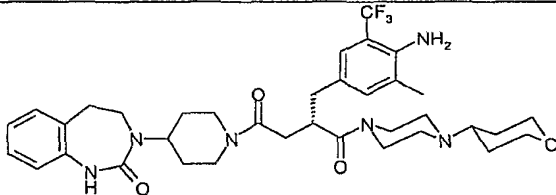
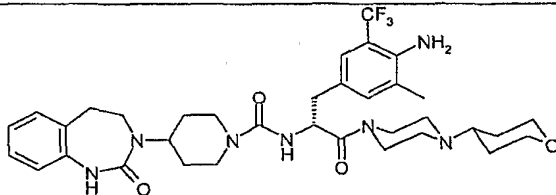
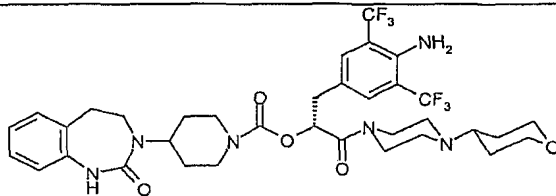


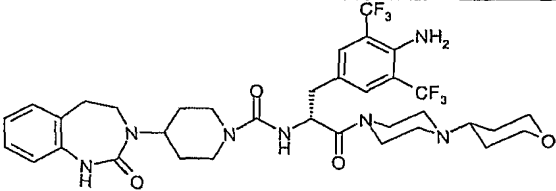
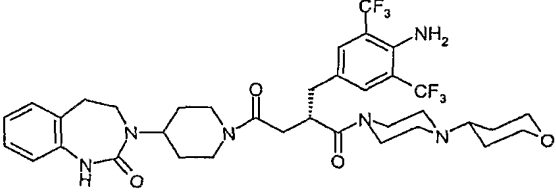
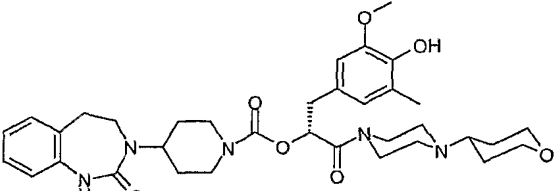
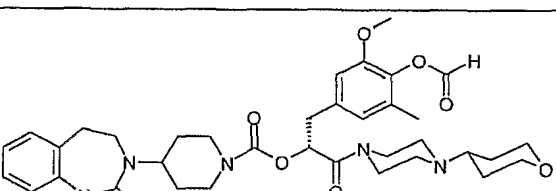
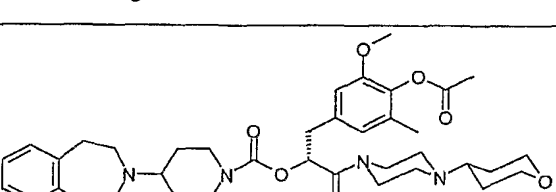
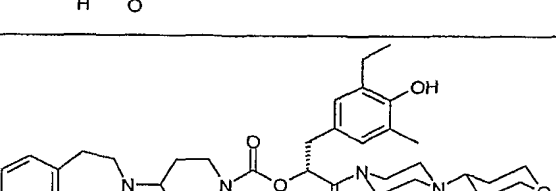
Nr.	Struktur
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	

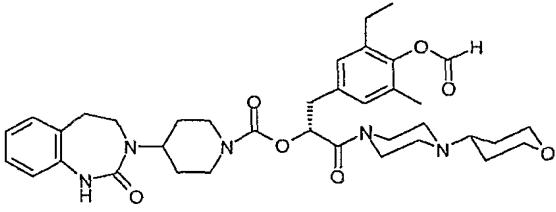
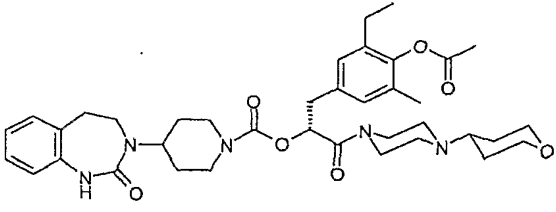
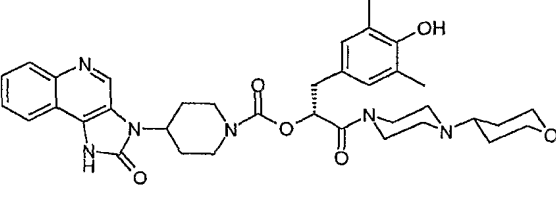
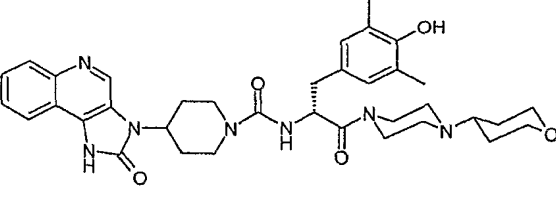
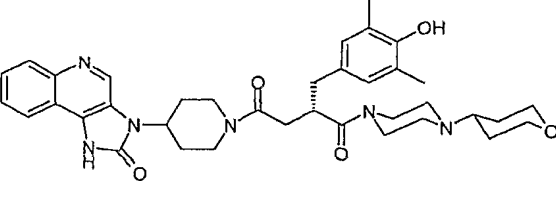
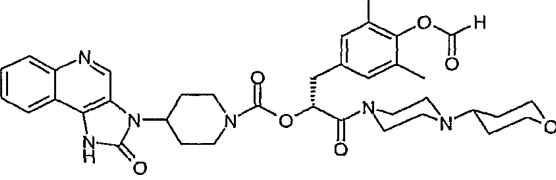
Nr.	Struktur
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	

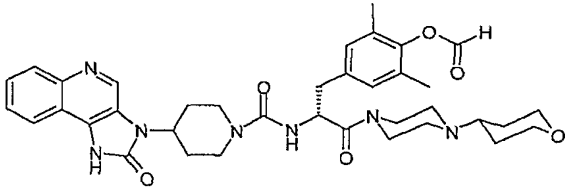
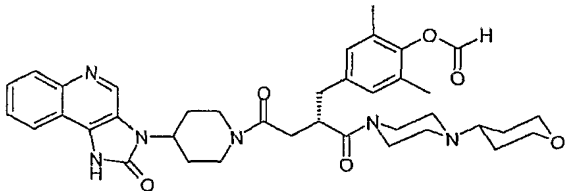
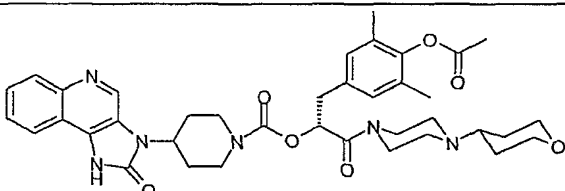
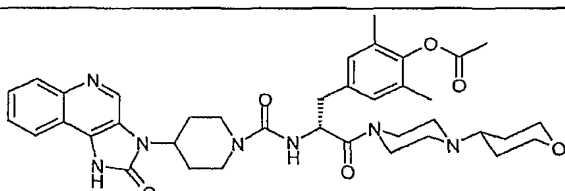
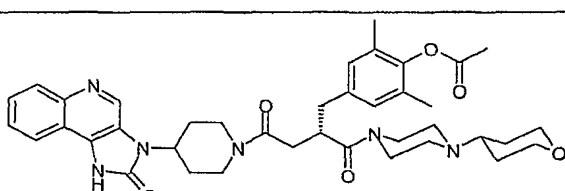
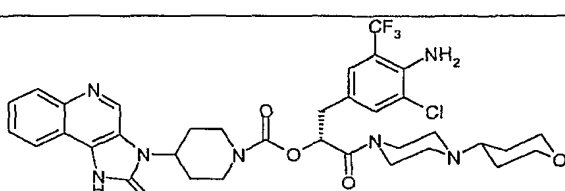
Nr.	Struktur
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

Nr.	Struktur
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

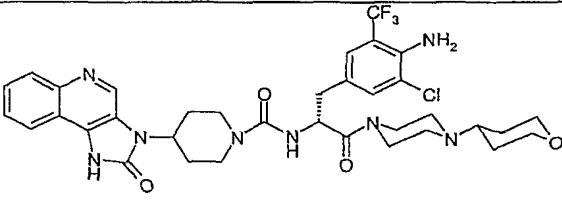
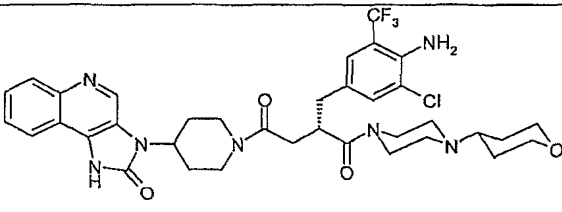
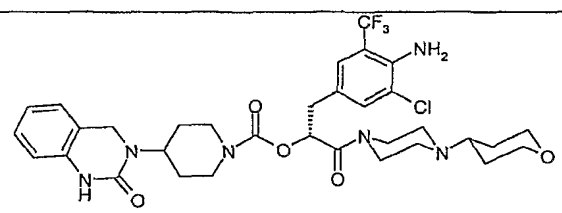
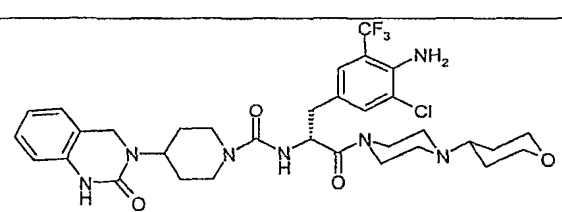
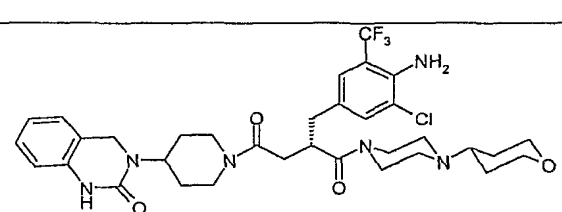
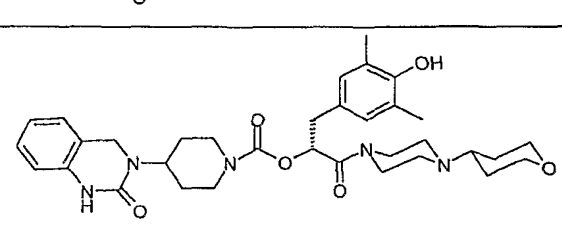
Nr.	Struktur
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	

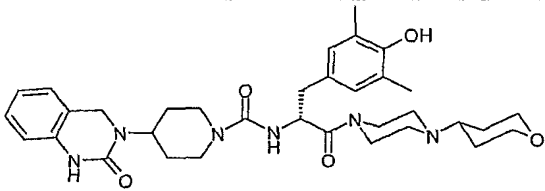
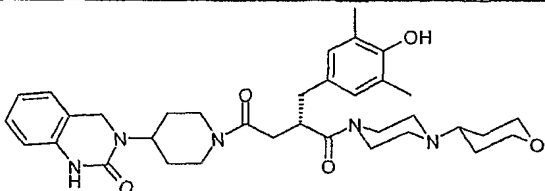
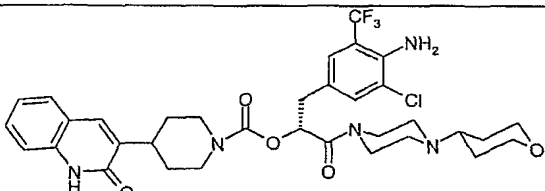
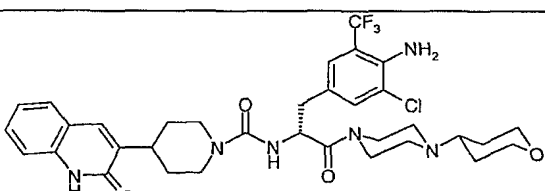
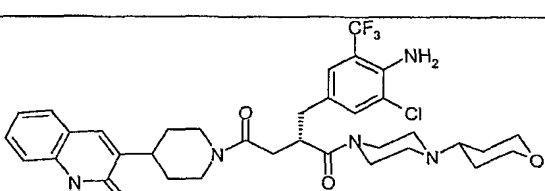
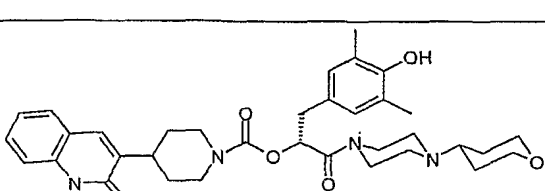
Nr.	Struktur
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	

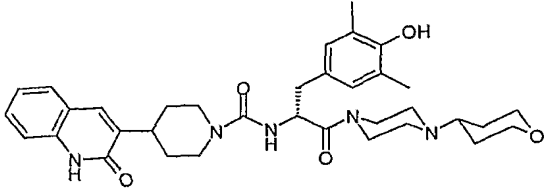
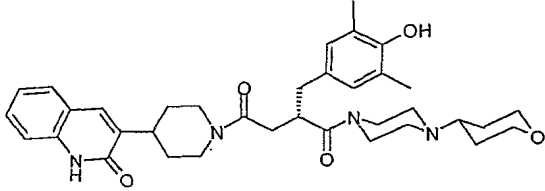
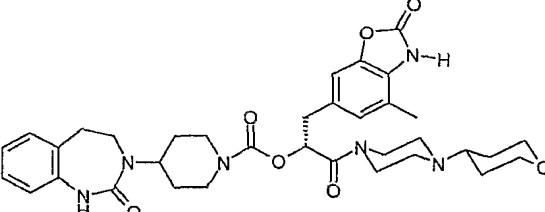
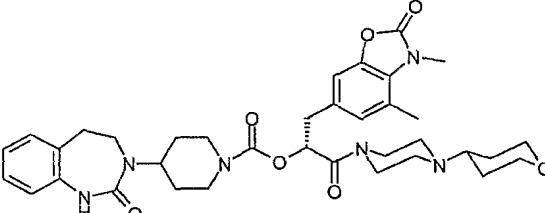
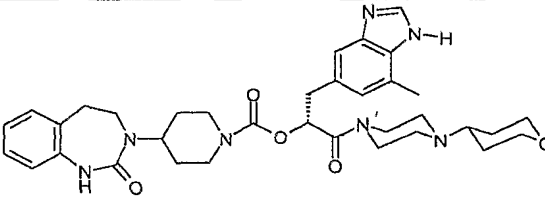
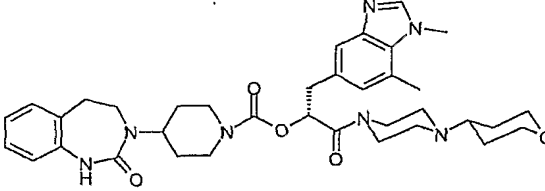
Nr.	Struktur
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	

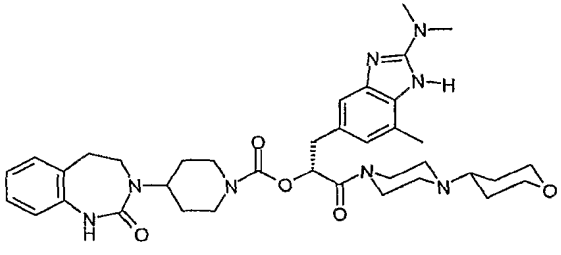
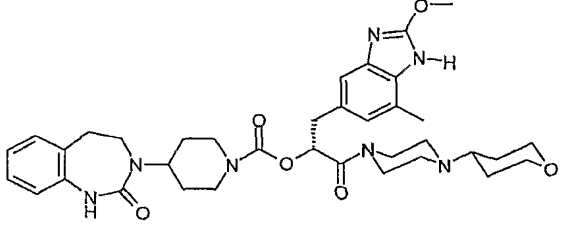
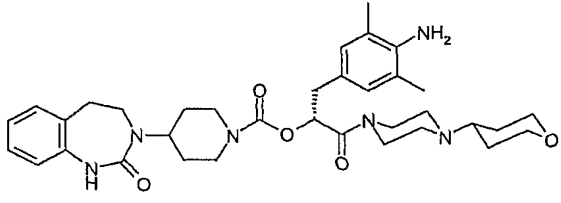
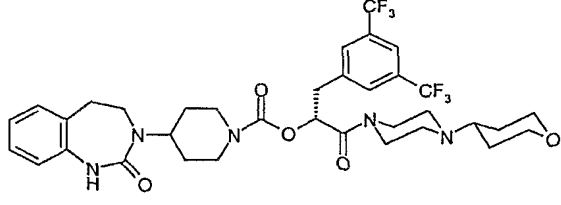
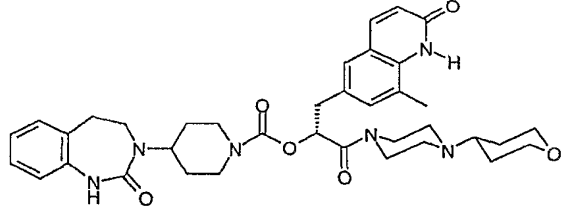
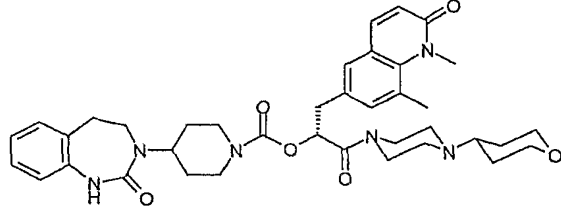
Nr.	Struktur
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	

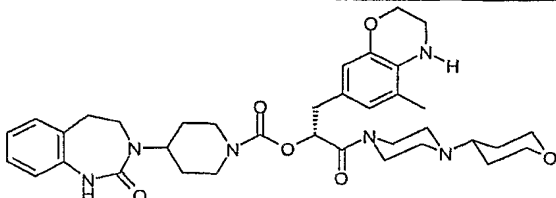
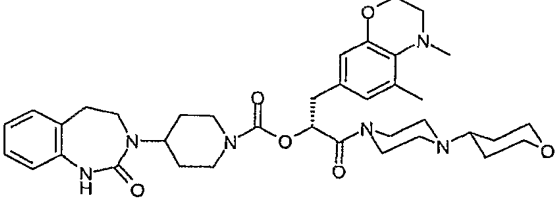
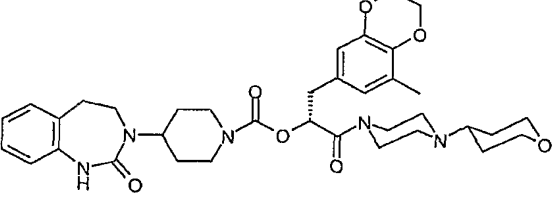
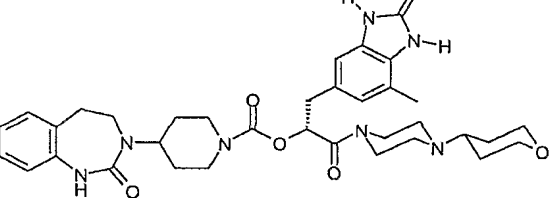
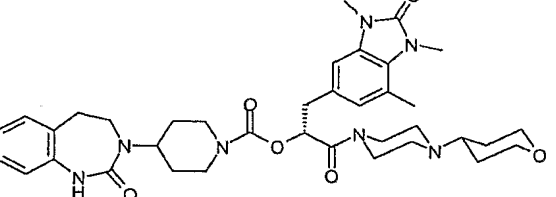
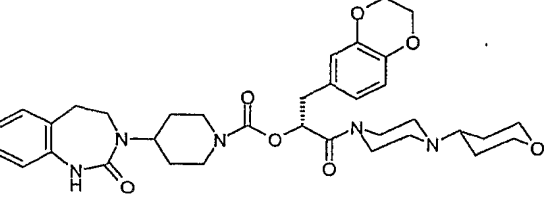


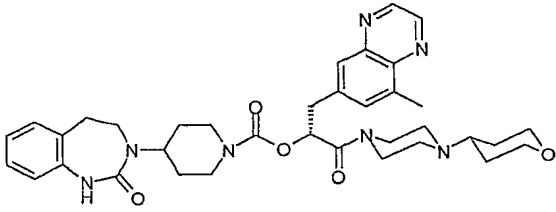
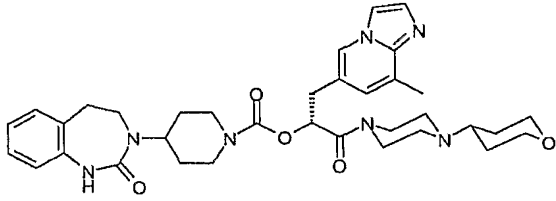
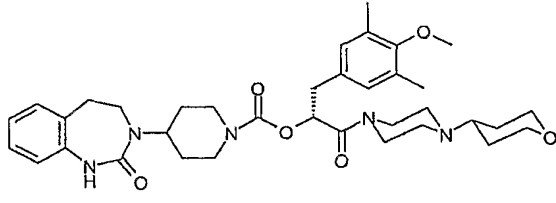
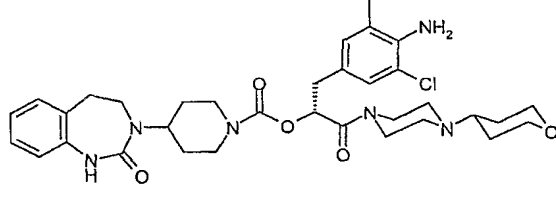
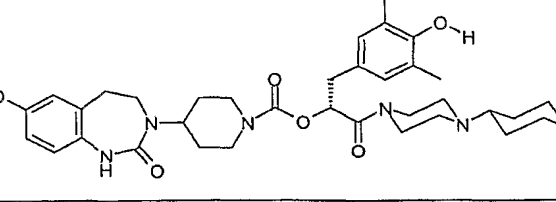
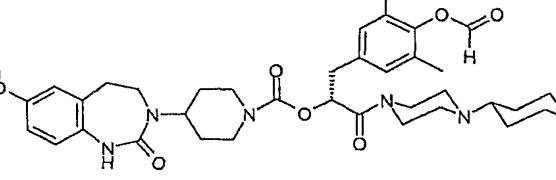
Nr.	Struktur
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	

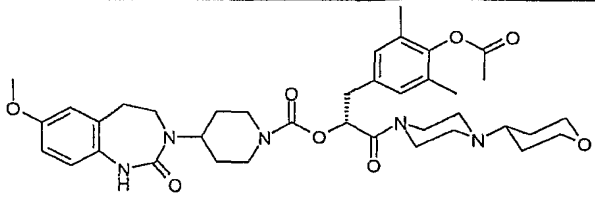
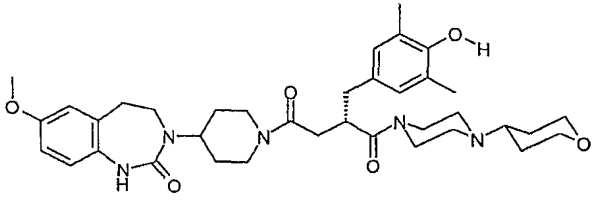
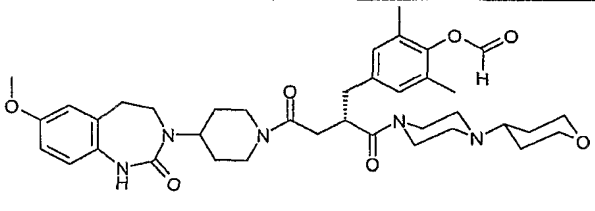
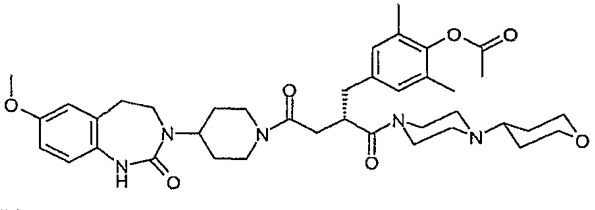
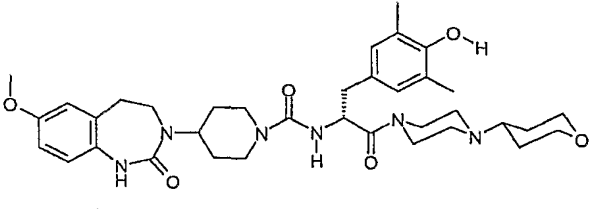
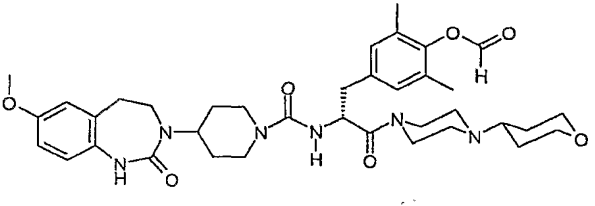
Nr.	Struktur
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	

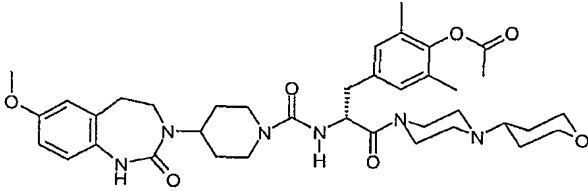
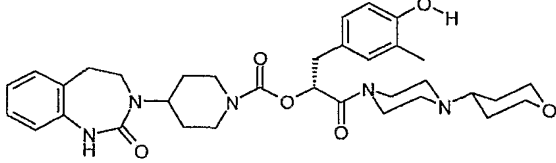
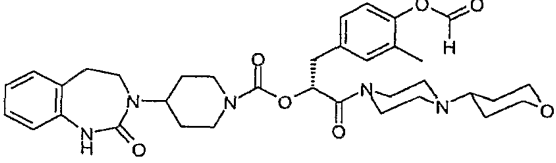
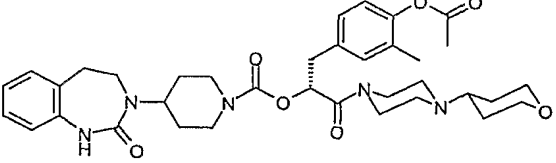
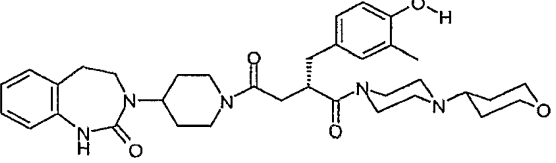
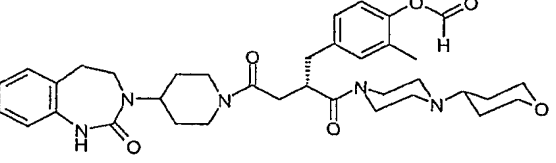
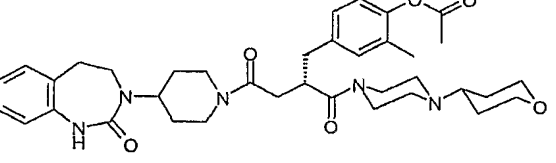
Nr.	Struktur
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	

Nr.	Struktur
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

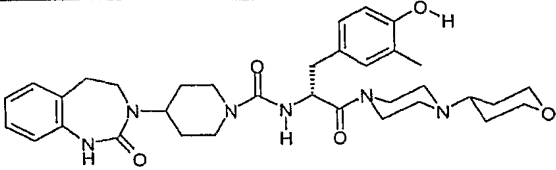
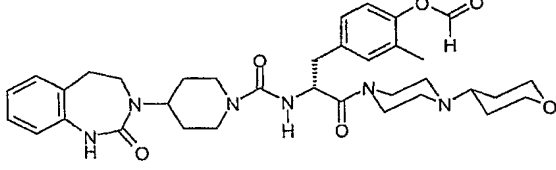
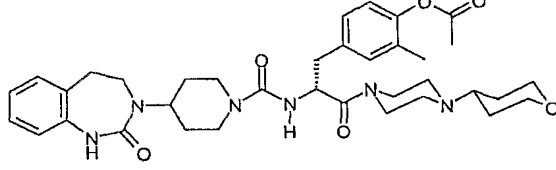
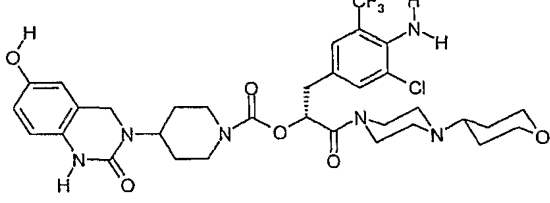
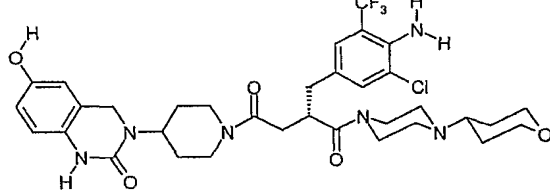
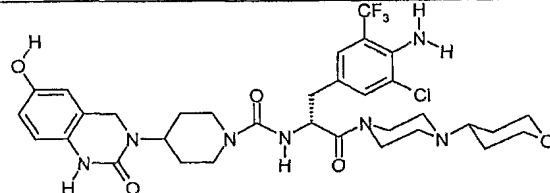
Nr.	Struktur
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

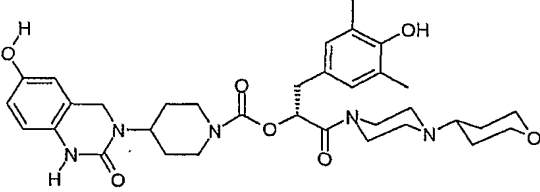
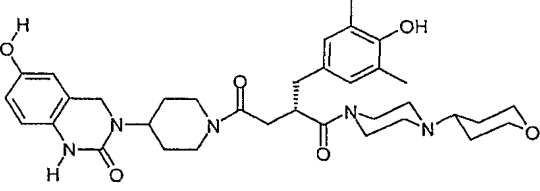
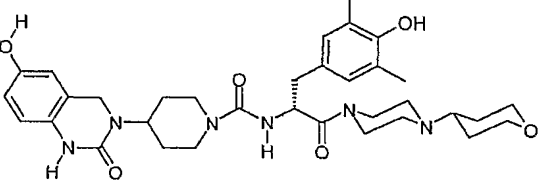
Nr.	Struktur
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	

Nr.	Struktur
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	

Nr.	Struktur
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	



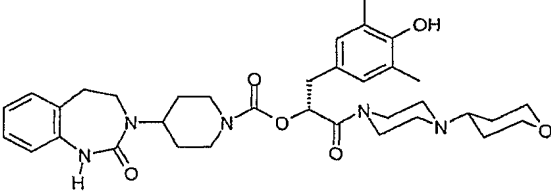
Nr.	Struktur
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	

Nr.	Struktur
(212)	
(213)	
(214)	

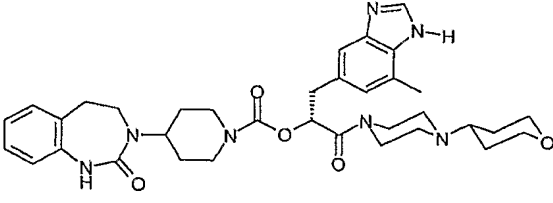
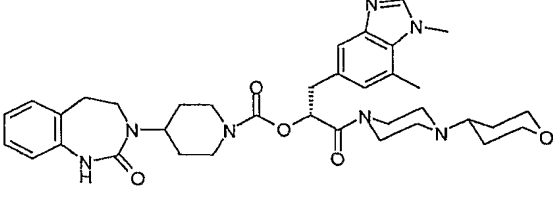
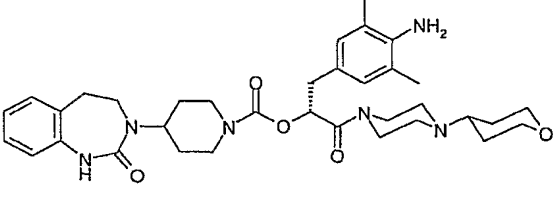
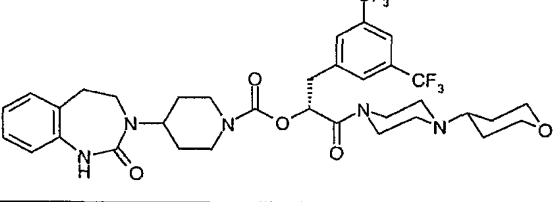
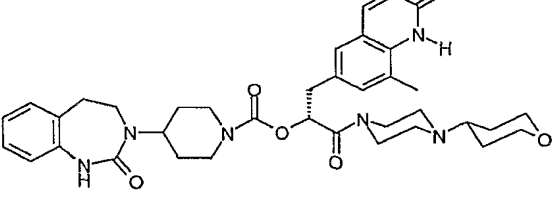
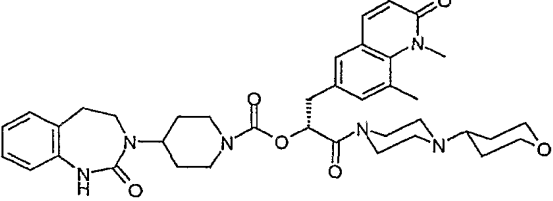
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

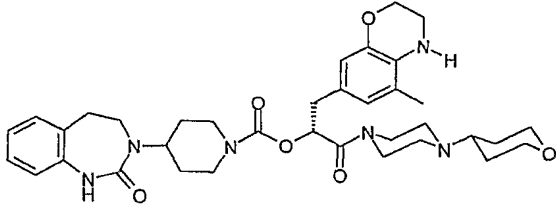
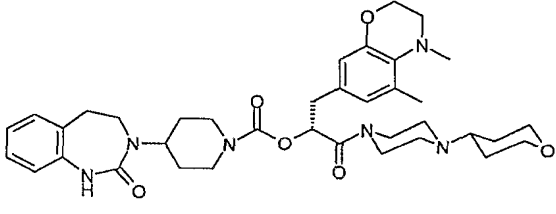
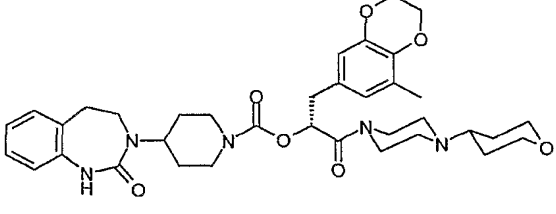
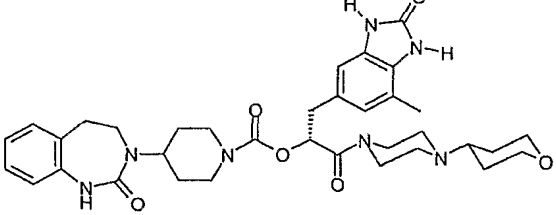
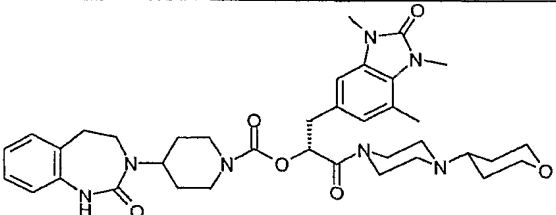
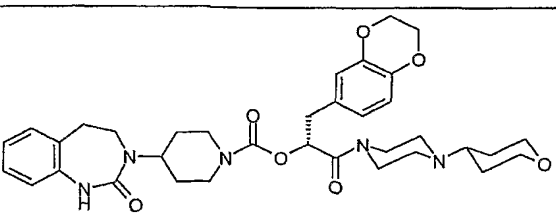
5

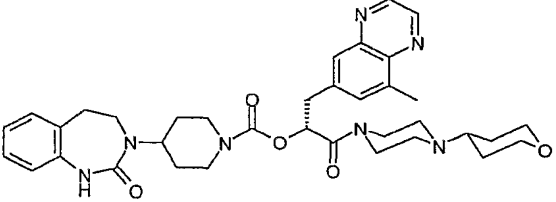
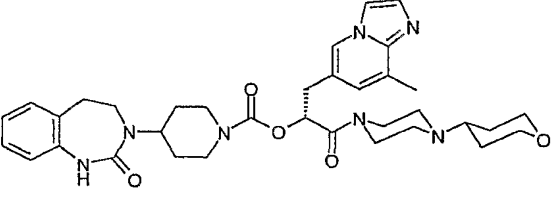
Als weiter bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien weiterhin folgende Verbindungen genannt:

Nr.	Struktur
(34)	

Nr.	Struktur
(88)	
(97)	
(103)	
(112)	
(171)	
(172)	

Nr.	Struktur
(173)	
(174)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

Nr.	Struktur
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

Nr.	Struktur
(187)	
(188)	

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5

### VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z.B. mehrere  $C_{1-6}$ -Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall von drei Substituenten  $C_{1-3}$ -Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal Ethyl und einmal *n*-Propyl oder *iso*-Propyl bedeuten.

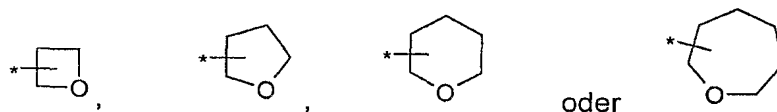
Im Rahmen dieser Anmeldung können bei der Definition von möglichen Substituenten, diese auch in Form einer Strukturformel dargestellt werden. Dabei wird, falls vorhanden, ein Stern (\*) in der Strukturformel des Substituenten als der Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls verstanden.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

20

- Unter dem Begriff " $C_{1-3}$ -Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden und unter dem Begriff " $C_{1-6}$ -Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *iso*-Pentyl, *neo*-Pentyl oder Hexyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc..

- Unter dem Begriff "4- bis 7-gliedrige Oxicycloalkylgruppe" werden Cycloalkylgruppen mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei jeweils eine  $-CH_2$ -Gruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist. Beispielsweise werden hierfür genannt:



- Die genannten Oxicycloalkylgruppen können gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Methylgruppen substituiert sein.

- "Halogen" steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder organischen Säuren wie beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder als Salze mit pharmazeutisch

verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonaten, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin u.a. vorliegen.

5

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren - wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglykol- oder Methansulfonsäure.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder (*S*)-Form gewonnen werden. Bevorzugt sind Verbindungen, die als Racemate bzw. als (*R*)-Form (für Verbindungen, in denen **X** nicht die Methylengruppe darstellt) oder (*S*)-Form (für Verbindungen, in denen **X** die Methylengruppe darstellt) vorliegen.

15

Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

20

25

## HERSTELLVERFAHREN

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen **R**<sup>1</sup>, **R**<sup>2</sup>, **R**<sup>3</sup> und **R**<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und in denen **X** die -CH<sub>2</sub>-, -NH- oder -C<sub>1-3</sub>-Alkylenyl-N-Gruppe darstellt, sind bereits in den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862 und PCT/EP03/11762 beschrieben. Verfahren zur Herstellung von **R**<sup>1</sup> sind ebenfalls in den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862 und PCT/EP03/11762 sowie in der EP 1 619 187 A1 beschrieben.

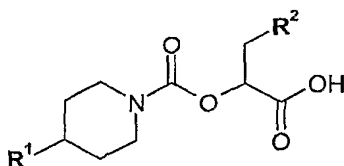
30



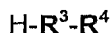
Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X das Sauerstoffatom darstellt, besonders bewährt:

- 5 (a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der R¹ und R² wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel V



in der R³ und R⁴ wie eingangs definiert sind, wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom von R³ erfolgt.

Vor Durchführung der Reaktion können in den Resten des Amins der Formel H-R³-R⁴ gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

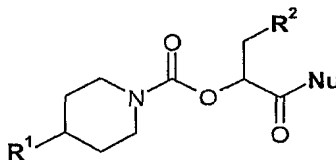
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die

Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei  
5 Temperaturen zwischen -30°C und +30°C, bevorzugt -20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel  
10 **I** wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegen-  
15 wart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel **IV** und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel **V** erfolgt im Eintopfverfahren unter Verwendung der voranstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen  
20 -20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

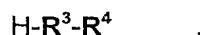
25 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel **VI**



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe,  
30 beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodat, eine Alkylsulfonyl-oxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor-

oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl-sulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-,  
5 *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel V

10



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom des Amins  $\text{R}^3$  erfolgt.

15

Vor Durchführung der Reaktion können in den Resten des Amins der allgemeinen Formel V gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach für den Fachmann  
20 geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

25

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C,  
und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie  
30 tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkali-

hydroxide, Alkalicarbonat oder -acetat verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten ein oder  
5 mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen  
10 physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP,  
15 Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)- oder (-)-Camphersulfonsäure, bzw. einer  
20 optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven  
25 Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische,  
30 beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender, diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV sind durch Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel VII



in der  $R^1$  wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel VIII



in der  $Y^1$  und  $Y^2$  nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, und mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX



in der  $R^2$  wie eingangs erwähnt definiert ist und  $Z^1$  eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, beispielsweise eine  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, wobei die Alkylgruppen linear oder verzweigt sein können und die Benzylgruppe durch ein oder zwei Methoxygruppen substituiert sein kann, erhältlich. Bevorzugt ist für  $Z^1$  die Methyl-, Ethyl-, *tert*-Butyl oder Benzylgruppe. Vor Durchführung der Reaktion kann im Rest  $R^2$  einer Verbindung der Formel V gegebenenfalls vorhandene Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete

Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

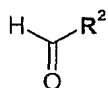
- In einer ersten Stufe werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **VII** in einem
- 5 Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan, THF, Pyridin oder deren Mischungen, bei einer Temperatur zwischen -20°C bis 50°C in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, mit den Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel **VIII** zur Reaktion gebracht. Die dabei entstehende Zwischenstufe kann aufgereinigt oder ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.
- 10 Die Umsetzung dieser Zwischenstufen mit Verbindungen der allgemeinen Formel **IX** erfolgt ebenfalls in einem der oben genannten Lösungsmittel, und bei den oben genannten Temperaturen, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, mit oder ohne Zusatz eines Aktivierungsreagenz, wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin. Zur Aktivierung können die Verbindungen der allgemeinen Formel **IX** auch mittels eines
- 15 Metallhydrides, wie z.B. NaH oder KH, deprotoniert werden, wobei in diesem Fall auf die Gegenwart der Base oder des Aktivierungsreagenzes verzichtet werden kann.

Die Ausgangsverbindungen der Formel **VII** und **VIII** sind entweder käuflich, literatur-

20 bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

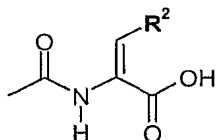
Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **VII** sind beispielsweise in den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862 und PCT/EP03/11762 sowie in der EP 1 619 187 A1 beschrieben.

- 25 Ein Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel **IX** besteht in der Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel **X**



- 30 in der **R<sup>2</sup>** wie eingangs erwähnt definiert ist, mit *N*-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat, bevorzugt Natrium- oder Kaliumacetat, bei geeigneter Temperatur, bevorzugt bei 80 bis 130°C.

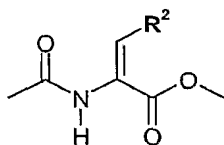
Die primär entstehenden Azlactone werden ohne Isolierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **XI**



5

in der  $R^2$  wie eingangs erwähnt definiert ist, hydrolysiert.

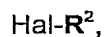
Alternativ können Enamide der allgemeinen Struktur **XII**



10

in der  $R^2$  wie eingangs definiert ist, durch eine Kupplungsreaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel **XIII**

15



in der  $R^2$  wie eingangs erwähnt definiert ist und **Hal** das Brom- oder Iodatombedeutet und 2-Acetylaminocrylsäuremethylester erhalten werden.

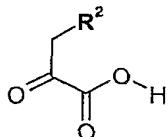
Die Umsetzung erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran,

20 Dimethylformamid, 1,4-Dioxan oder Acetonitril, bevorzugt Acetonitril, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 120°C, bevorzugt zwischen 50°C und 80°C, in Gegenwart einer geeigneten Hilfsbase, wie Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, bevorzugt Triethylamin, und eines geeigneten Katalysatorsystems. Geeignete Katalysatorsysteme stellen die Kombination einer Palladium-Spezies, wie Palladium(II)-acetat oder

25 Bis(acetonitril)-Palladium-dichlorid, bevorzugt Palladium(II)-acetat, und eines geeigneten Phosphan-Liganden, wie Triphenyl- oder Tris-o-tolyl-phosphan, bevorzugt Tris-o-tolyl-phosphan dar.

Durch weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln **XI** und **XII** in Gegenwart von wässrigen Mineralsäuren, wie beispielsweise Schwefel-, Phosphor- oder Chlorwasserstoffsäure, bevorzugt jedoch von Chlorwasserstoffsäure, werden Verbindungen der allgemeinen Formel **XIV**

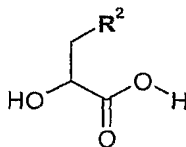
5



in der  $R^2$  wie eingangs erwähnt definiert ist, erhalten.

Diese werden dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der allgemeinen Formel **XV**

10



in der  $R^2$  wie eingangs erwähnt definiert ist, überführt.

- 15 Als Reduktionsmittel können Alkaliborhydride, wie Natrium- oder Kaliumborhydrid verwendet werden. Weitere Reduktionsmittel stellen Chlordialkylborane, wie Chlordicyclohexylboran, dar. Werden chirale Chlordialkylborane, wie z.B. B-Chlordiisopinocampheylboran benutzt, können die Verbindungen der allgemeinen Formel **XIII** in enantiomerenreiner Form isoliert werden. Die weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel
- 20 **XIII** zu Verbindungen der allgemeinen Formel **IX** erfolgt im alkoholischen Milieu, bevorzugt in Methanol oder Ethanol, in Gegenwart einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoffsäure. Die Reaktion kann alternativ durch Umsetzung in alkoholischen Lösungsmitteln, bevorzugt Methanol, mit Thionylchlorid erfolgen.

- 25 Alle Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, die primäre oder sekundäre Amino-, Hydroxy- oder Hydroxycarbonylfunktionen enthalten, werden bevorzugt aus mit Schutzgruppen versehenen Vorstufen gewonnen. Als Schutzgruppen für Aminofunktionen kommen beispielsweise eine Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-



- benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxy-carbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise die
- 5 Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxy-carbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert*-Butyloxy-carbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder eine Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe in Frage.
- 10 Als Schutzgruppe für Hydroxyfunktionen kommt beispielsweise eine Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Triisopropyl-, *tert*-Butyldimethylsilyl- oder *tert*-Butyldiphenylsilylgruppe, eine *tert*-Butyl-, Benzyl-, 4-Methoxybenzyl- oder 3,4-Dimethoxybenzylgruppe in Frage.
- Als Schutzgruppe für Hydroxycarbonylfunktionen kommt beispielsweise eine Alkylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-,
- 15 Isopropyl-, *n*-Butyl-, *tert*-Butyl-, Allyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Benzyl- oder 4-Methoxybenzyl-gruppe in Frage.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven

20 CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche

25 Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen

30 CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computer-gestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC<sub>50</sub>-Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen ( $10^{-11}$  bis  $10^{-6}$  M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die  $pA_2$ -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen  $10^{-12}$  bis  $10^{-5}$  M.

### INDIKATIONSGBIETE

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisierter Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronische Schmerzserkrankungen, wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien,

postherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (*complex regional pain syndrome*), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. Darüber hinaus zeigen die erfindungs-  
5 gemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser  
10 Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS) und zur präventiven und akut-therapeutischen  
15 Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer  
20 Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung  
25 der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen  
30 Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiumierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Tritium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

## KOMBINATIONEN

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica,  
5 Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-  
Rezeptorantagonisten,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, Ergotalkaloiden,  
schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-  
Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit  
10 einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B.  
mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat,  
Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/-  
Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol,  
Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten  
15 Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln,  
Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden  
können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen  
beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetyl-  
20 salicylsäure, Acetaminophen (Paracetamol), Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen,  
Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam,  
Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder  
deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-  
Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Etoricoxib und  
25 Celecoxib, in Betracht sowie Substanzen, die frühere oder spätere Schritte in der  
Prostaglandin-Synthese inhibieren oder Prostaglandinrezeptor Antagonisten wie z.B.  
EP2-Rezeptor Antagonisten und IP-Rezeptor Antagonisten.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphen-  
30 hydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten,  
Pizotifen, Botox, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetine, Topiramate, Riboflavin, Montelukast,  
Lisinopril, Micardis, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen,  
Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin,  
Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Imipramine, Venlafaxine, Lidocain oder Diltiazem und

andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Außerdem können CGRP-Antagonisten mit Vanilloid-Rezeptor Antagonisten, wie z.B. VR-  
5 1 Antagonisten, Glutamatrezeptor Antagonisten, wie z.B. mGlu5-Rezeptor Antagonisten, mGlu1-Rezeptor Antagonisten, iGlu5-Rezeptor Antagonisten, AMPA-Rezeptor Antagonisten, Purinrezeptor Blockern, wie z.B. P2X3 Antagonisten, NO-Synthase Inhibitoren, wie z.B. iNOS Inhibitoren, Calciumkanal-Blockern, wie z.B. PQ-typ Blockern, N-typ Blockern, Kaliumkanalöffnern, wie z.B. KCNQ Kanalöffnern, Natriumkanal Blockern, wie z.B. PN3  
10 Kanal Blockern, NMDA-Rezeptor Antagonisten, Acid-sensing Ionenkanal Antagonisten, wie z.B. ASIC3 Antagonisten, Bradykinin Rezeptor Antagonisten wie z.B. B1-Rezeptor Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptoren Agonisten, wie z.B. CB2-Agonisten, CB1-Agonisten, Somatostatin-Rezeptor Agonisten, wie z.B. sst2 Rezeptor Agonisten gegeben werden.

15

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

20

## DARREICHUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation,  
25 topisch, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder Inhalationspulver oder -aerosole. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0.5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den voranstehend angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

30

Die orale Gabe kann in Form einer Tablette, als Pulver, als Pulver in einer Kapsel (z.B. Hartgelatine kapsel), als Lösung oder Suspension erfolgen. Im Fall einer inhalativen Gabe kann die Wirkstoffkombination als Pulver, als wässrige oder wässrig-ethanolische Lösung oder mittels einer Treibgasformulierung erfolgen.

5

Bevorzugt sind deshalb pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen der Formel I gemäß der obigen bevorzugten Ausführungsformen.

10 Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I oral verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calcium-

15 Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

20 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die

25 Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen

können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder

30 Zucker sowie ein Geschmack verbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspenderhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate, enthalten.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 5 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

- Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische  
10 Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen,  
15 Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

- Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und  
20 Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder  
25 Farbstoffen versetzt werden.

- Ebenfalls bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I inhalativ verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Hierzu müssen die Verbindungen der Formel I in inhalierbaren Darreichungsfor-  
30 men bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht, die gegebenenfalls im Gemisch mit gebräuchlichen physiologisch verträglichen Hilfsstoffen vorliegen.



Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

### **Inhalationspulver**

Sind die Verbindungen der Formel I im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:

10 Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form  
15 ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

20

### **Treibgashaltige Inhalationsaerosole**

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können I im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
25 Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte  
30 Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1, 1, 1, 2-Tetrafluor-ethan), TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben. Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Co-Solventien, Stabilisatoren, oberflä-

chenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

### **Treibgasfreie Inhalationslösungen**

- 5 Die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel I erfolgt bevorzugt zur Herstellung von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Die Lösungen oder Suspensionen werden mit
- 10 geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind:
- 15 Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure
- 20 bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

- 25 Den im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen können Cosolventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Poly-
- 30 oxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann,

um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, 5 Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise 10 Natriumchlorid als Isotonantien. Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine. Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservie- 15 rungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoessäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration.

## EXPERIMENTELLER TEIL

20

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-,  $^1\text{H}$ -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden  $R_f$ -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne 25 Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Polygram-Alox ermittelten  $R_f$ -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram Alox N/UV<sub>254</sub> (beschichtet mit 0.2 mm Aluminiumoxid) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 802 021) erhoben. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei 30  $\text{NH}_3$  beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von  $\text{NH}_3$  in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70  $\mu\text{m}$ ) verwendet.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Aluminiumoxid (Alox) der Firma ICN Biomedicals (Eschwege, Artikelnummer 02090) verwendet. Gemäß Herstellerangaben wird vor Verwendung die benötigte Aktivitätsstufe erzeugt.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

5

## Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm;  
4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.6 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL;  
Detektion bei 254 nm

10

## Methode B:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm;  
4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL;  
Detektion bei 254 nm

15

20

## Methode C:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	50	50
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm;  
4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.6 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL;

5 Detektion bei 254 nm

## Methode D:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.04% TFA)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.04% TFA)
0	80	20
15	20	80
17	20	80

Analytische Säule: Symmetry C8 Waters – 4.6 X 150 mm; 5 micron, Fluss: 1.3 ml/min,

10 Säulentemperatur: 25°C, Detektion bei 254 nm.

## Methode E:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5  $\mu\text{m}$ ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5  $\mu\text{L}$ ; Detektion bei 254 nm

5 Methode F:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
2	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5  $\mu\text{m}$ ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.6 mL / min; Injektionsvolumen: 5  $\mu\text{L}$ ; Detektion bei 254 nm

10

Methode G:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.04% TFA)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.04% TFA)
0	80	20
30	20	80

Analytische Säule: Waters Symmetry C8, 5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm; Säulentemperatur: 25°C, Fluss: 1.3 mL/min, Injektionsvolumen: 5  $\mu\text{L}$ , Detektion bei 254 nm.

15

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden. Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

20

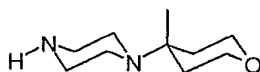
Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

	CDT	1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol)
	Cyc	Cyclohexan
	DCM	Dichlormethan
5	DIPE	Diisopropylether
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenztriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluoro-
10		phosphat
	AcOH	Essigsäure
	i.vac.	in vacuo (im Vakuum)
	MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
	MeOH	Methanol
15	NaOAc	Natriumacetat
	PE	Petrolether
	RT	Raumtemperatur
	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
	TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
20	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran

Amin A1

25 1-(4-Methyl-tetrahydropyran-4-yl)-piperazin

A1a) 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-tetrahydropyran-4-carbonitril

30 Zu einer Lösung von 10.0 g (96.9 mmol) Tetrahydropyran-4-on und 17.1 g (97.0 mmol) 1-Benzyl-piperazin in 25 mL 4 M HCl und 50 mL Wasser wurden unter Eiskühlung 6.5 g (99.8 mmol) Kaliumcyanid gegeben und das Reaktionsgemisch 40 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 22.0 g (76% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 286$

A1b) 1-Benzyl-4-(4-methyl-tetrahydropyran-4-yl)-piperazin

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 6.00 g (21.02 mmol) 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-tetrahydropyran-4-carbonitril in 200 mL trockenem THF vorgelegt und 30 mL Ethylmagnesiumchlorid-Lösung (90.0 mmol, 3 M in Diethylether) zugetropft und die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt. Man versetzte mit gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung, rührte 10 min nach, extrahierte erschöpfend mit Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III, Gradient DCM/MeOH 100:1 nach 50:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.85 g (84% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 275$

15 A1c) 1-(4-Methyl-tetrahydropyran-4-yl)-piperazin

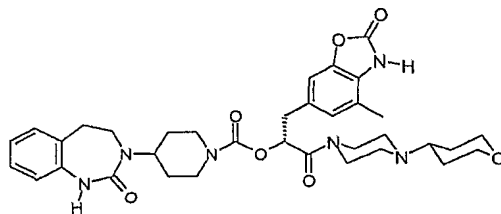
Eine Suspension von 4.84 g (17.6 mmol) 1-Benzyl-4-(4-methyl-tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und 400 mg 10% Pd/C in 100 mL MeOH wurde bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck 4 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden 1 mL konzentrierte HCl zugegeben und weitere 18 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das Produkt, das als Hydrochlorid-Salz anfiel, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.00 g (100% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 185$

25 Beispiel 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester





1a) 4-Methyl-3H-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 50.0 g (0.39 mol) 5-Amino-*m*-cresol und 210 mL Ethyldiisopropylamin (1.2 mol) in 1 L DCM wurden bei 0°C 76.0 g (0.45 mol) CDI in 1 L DCM zugetropft.

- 5 Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit 250 mL Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 250 mL 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und 250 mL Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand in 200 mL EtOAc gelöst, unter Rückfluss erhitzt, mit 100 mL PE versetzt, langsam auf RT abgekühlt, der
- 10 entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 39.2 g (67% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 150

R<sub>f</sub> = 0.65 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15 1b) 6-Brom-4-methyl-3H-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 29.5 g (197.8 mmol) 4-Methyl-3H-benzoxazol-2-on in 200 mL AcOH wurden 35.8 g (199.1 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 800 mL Wasser versetzt, 15 min bei RT gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumtrocken-

20 schrank getrocknet.

Ausbeute: 43.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 226/228 (Br)

R<sub>f</sub> = 0.35 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

25 1c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäuremethylester

- Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 38.3 g (168.0 mmol) 6-Brom-4-methyl-3H-benzoxazol-2-on und 28.0 g (191.7 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 800 mL Acetonitril und 480 mL Triethylamin 5.4 g (23.9 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 7.5 g
- 30 (24.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben, das Reaktionsgemisch 18 h bei 80°C gerührt und anschließend i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Wasser und 50 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle wurden in MeOH/DCM 1:1 unter Rückfluss gelöst, mit Aktivkohle versetzt, abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 31.2 g (64% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 291$

$R_f = 0.38$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

5 1d) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 31.2 g (107.5 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäuremethylester in 320 mL 1,4-Dioxan wurden 160 mL 4 M HCl zugegeben und die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac ein, filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit Wasser und trocknete bei 60°C im

10 Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute: 24.9 g (98% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 236$

$R_f = 0.38$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15 1e) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 24.9 g (105.9 mmol) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 20.0 mL (143.9 mmol) Triethylamin in 400 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 60.0 g (187.1 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 200 mL THF zugetropft und  
20 die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 5°C vorsichtig mit 1 M NaOH alkalisch gestellt, mit 400 mL EtOAc versetzt und 15 min nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit je 100 mL 1 M NaOH und mit 100 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit  
halbkonz. HCl sauer gestellt und zweimal mit jeweils 150 mL EtOAc extrahiert. Die  
25 vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingengt.

Ausbeute: 20.8 g (83% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 238$

$R_f = 0.10$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

30 1f) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure-methylester

23.0 g (97.0 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure wurden in 200 mL methanolischer HCl (1.3 M) gelöst, über Nacht bei RT gerührt und anschließend i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 mL EtOAc

versetzt, mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE versetzt, die Kristalle abfiltriert und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 14.6 g (60% der Theorie)

5 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 252

R<sub>f</sub> = 0.44 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester

10 Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60°C Badtemperatur innerhalb 10 min zu 40 mL Pyridin 4.1 g (20.1 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 20 mL THF zudosiert, 5 min gerührt, dann wurden 5.0 g (19.9 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäuremethylester und 20 mL Pyridin zugegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 4.9 g (20.0

15 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 2 h bei 100°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde mit 150 mL EtOAc versetzt, dreimal mit je 70 mL 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und 12 mal mit je 50 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in 60 mL THF gelöst, mit 250 mg LiOH in 10 mL

20 Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, versetzte den wässrigen Rückstand mit 60 mL TBME, filtrierte unlösliche Bestandteile ab, trennte die organische Phase ab und säuerte die wässrige Phase mit 1 M HCl an. Nach 1 h bei RT wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

25 Ausbeute: 2.5 g (25% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 507

R<sub>f</sub> = 0.10 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1h 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

30

Zu einer Lösung von 70 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester, 50 mg (1.12 mmol) TBTU und 25 µL (0.18 mmol) Triethylamin in 1 mL

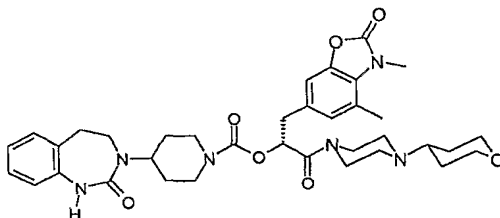
DMF wurden bei RT 30 mg (0.18 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin gegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Diese wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

- 5 Ausbeute: 69 mg (68% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M-H)^- = 659$   
 Retentionszeit (HPLC): 2.7 min (Methode A)

## Beispiel 2

10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



15

### 2a) 3,4-Dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-on

Eine Lösung von 10.0 g (67.0 mmol) 4-Methyl-3*H*-benzoxazol-2-on in 200 mL THF wurde mit 8.0 g (70.6 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt, 30 min bei RT gerührt, dann mit 7.0 mL (110.3 mmol) Iodmethan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL EtOAc versetzt, zweimal mit je 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i.vac. zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde mit PE/EtOAc 2:1 versetzt, der Niederschlag abgesaugt und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

- Ausbeute: 9.0 g (82% der Theorie)  
 25 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 164$   
 $R_f = 0.56$  (Kieselgel, PE/ EtOAc 2:1)

### 2b) 6-Brom-3,4-dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 9.0 g (55.2 mmol) 3,4-Dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-on in 50 mL AcOH wurden 11.0 g (60.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und das Reaktionsgemisch

30

über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 300 mL Wasser versetzt, 15 min bei RT gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dieser bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 12.7 g (95% der Theorie)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 242/244$  (Br)

$R_f =$  0.52 (Kieselgel, PE/ EtOAc 2:1)

2c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester

10 Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 13.2 g (54.5 mmol) 6-Brom-3,4-dimethyl-3H-benzoxazol-2-on und 9.0 g (61.6 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäure-methylester in 250 mL Acetonitril und 160 mL Triethylamin 1.8 g (8.0 mmol)  $Pd(OAc)_2$  und 2.5 g (8.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser

15 und 50 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde in MeOH/DCM (1:1) gelöst, mit Aktivkohle versetzt, abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 8.7 g (52% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 305$

$R_f =$  0.47 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

20

2d) 3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 8.7 g (28.6 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester in 80 mL 1,4-Dioxan wurden 40 mL 4 M HCl zugegeben und die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei RT belassen. Man engte i.vac. ein, filtrierte das ausgefallene Produkt ab, wusch dieses mit Wasser und trocknete bei 60°C im Vakuumtrockenschrank.

25

Ausbeute: 6.6 g (93% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 250$

$R_f =$  0.13 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

30

2e) (R)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 6.6 g (26.5 mmol) 3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 5.0 mL (36.0 mmol) Triethylamin in 100 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 15.0 g

(46.8 mmol) (1*R*)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 50 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde bei 5°C mit 60 mL 1 M NaOH und 100 mL EtOAc versetzt, 15 min gerührt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 30 mL 1 M NaOH und mit 40 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl sauer gestellt und zweimal mit je 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 3.4 g (51% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 252

10 R<sub>f</sub> = 0.13 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

2f) (*R*)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester

15 3.4 g (13.5 mmol) (*R*)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure wurden in 40 mL methanolischer HCl (1.3 M) gelöst und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 200 mL EtOAc auf, wusch mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und trocknete die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

20 Ausbeute: 2.5 g (70% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 266

R<sub>f</sub> = 0.54 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

25 2g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60 °C innerhalb von 10 min zu 20 mL Pyridin eine Lösung von 2.0 g (10.0 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 10 mL THF zugegeben und 10 min nachgerührt. Dann wurde eine Lösung von 2.5 g (9.4 mmol) (*R*)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propion-säuremethylester in 10 mL Pyridin zugegeben, das Gemisch weitere 2.5 h bei 60°C gerührt und anschließend mit 2.5 g (10.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 100 °C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingeeengt, mit 150 mL EtOAc versetzt, die organische Phase dreimal mit je 40 mL 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und 12 mal mit je 30 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lö-

sung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in 60 mL THF gelöst, mit 250 mg LiOH in 10 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, verdünnte die wässrige Phase mit 60 mL EtOAc, filtrierte von unlöslichen Bestand-  
5 teilen ab und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase wurde mit 15 mL 1 M HCl sauer gestellt, dreimal mit je 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 80°C in 30 mL Isopropanol gelöst. Die Lösung ließ man über Nacht langsam abkühlen, saugte den Niederschlag ab, wusch mit Isopropanol und trocknete bei  
10 60°C im Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute: 1.1 g (22% der Theorie)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 523$

$R_f = 0.31$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

15 2h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 70 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester und 25 mg (0.15 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-  
20 piperazin.

Ausbeute: 70 mg (66% der Theorie)

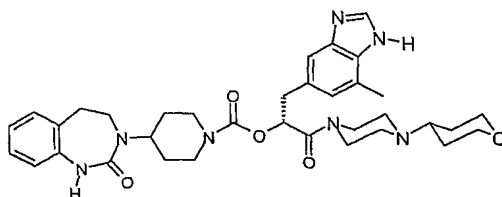
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 675$

$R_f = 0.63$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

25

### Beispiel 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
30 ethylester



3a) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-methyl-5-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 9.0 g (39.0 mmol) 4-Brom-2-methyl-  
 5 6-nitro-phenylamin und 10.0 g (69.9 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 100  
 mL Acetonitril und 100 mL Triethylamin 0.7 g (2.9 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 0.9 g (2.9 mmol)  
 Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 90°C Badtempera-  
 tur gerührt, i.vac. eingengt, der Rückstand mit 200 mL Wasser und 200 mL EtOAc  
 versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle wurden in 500 mL MeOH unter  
 10 Rückfluss gelöst, heiß abfiltriert und das Filtrat i.vac. bis zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 8.0 g (70% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 294

3b) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-oxo-propionsäure

15 Zu einer Lösung von 8.0 g (53.1 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-methyl-5-nitro-  
 phenyl)-acrylsäuremethylester in 60 mL 1,4-Dioxan wurden 60 mL einer 4 M HCl zudo-  
 siert, 3 h unter Rückfluss gerührt, die Reaktionslösung i.vac eingengt und der Rückstand  
 mit Eis versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und  
 getrocknet.

20 Ausbeute: 6.5 g (95% der Theorie)

EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 238

3c) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 6.5 g (26.0  
 25 mmol) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 4.5 mL (32.4 mmol)  
 Triethylamin in 100 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 12.0 g (37.4 mmol)  
 (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 40 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung  
 über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 5°C vorsichtig  
 mit 60 mL 1 M NaOH und 150 mL Diethylether versetzt und 15 min gerührt. Die organi-  
 30 sche Phase wurde abgetrennt, dreimal mit je 40 mL 1 M NaOH und einmal mit 40 mL



Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl unter Eisbadkühlung sauer gestellt und zweimal mit jeweils 120 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingengt. Man erhielt das Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

5 Ausbeute: 6.0 g (67% der Theorie)

3d) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

10 Zu 90 mL MeOH wurden unter Eis-Aceton-Kühlung 4.0 mL (54.8 mmol) SOCl<sub>2</sub> und bei 0°C 6.0 g (17.5 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 10 mL MeOH langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C und 1 h bei RT gerührt und anschließend i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc versetzt, mit gesättigter NaHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH 100:1 zu 50:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 3.4 g (76% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 255

R<sub>f</sub> = 0.43 (Polygram, DCM/MeOH 50:1)

20 3e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.8 g (14.7 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 25 mL Pyridin unter Eisbadkühlung zuerst mit 2.7 g (13.4 mmol) Chlorameisensäure-4-nitro-phenylester versetzt, 30 min bei RT gerührt, dann mit 3.4 g (13.2 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester in 15 mL Pyridin versetzt, 25 nochmals 2 h bei RT gerührt, und anschließend mit 3.5 g (14.3 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 5 h bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingengt, der Rückstand mit EtOAc versetzt, die organische Phase mit 10% KHSO<sub>4</sub>-Lösung und gesättigter NaHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 25:1) gereinigt.

30 Ausbeute: 3.7 g (50% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 526

R<sub>f</sub> = 0.42 (Polygram, DCM/MeOH 25:1)

3f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

1.2 g (2.3 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester wurden in 50 mL Ameisensäure gelöst und mit 300 mg Pd/C 10% versetzt. Man hydrierte für 2 h in einer Parr-Apparatur bei 60°C und 3447 hPa Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Alox, Gradient DCM/MeOH 40:1 zu 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 880 mg (76% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 506

R<sub>f</sub> = 0.40 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

3g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

Zu einer Lösung von 910 mg (1.8 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester in 12 mL THF wurde eine Lösung von 96 mg (4.0 mmol) LiOH in 5 mL Wasser zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte den Rückstand mit 1 mL 4 M HCl und engte i.vac. bis zur Trockene ein.

Ausbeute: 980 mg (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 492

3h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 120 mg (0.22 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester und 50 mg (0.29 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

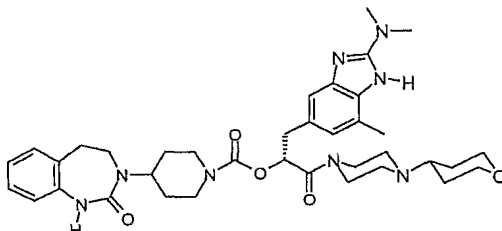
Ausbeute: 70 mg (45% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 644

Retentionszeit (HPLC): 2.0 min (Methode A)

Beispiel 4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(2-dimethylamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



5

4a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(3,4-diamino-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Eine Lösung von 2.00 g (3.24 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethylester (Beispiel 3e, Reinheit 85%) in 100 mL MeOH wurde 3.5 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III, Gradient DCM/MeOH 30:1 zu 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.35 g (84% der Theorie)

15 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 496

4b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 310 mg (0.63 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(3,4-diamino-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester und 140 µL (1.00 mmol) Triethylamin in 30 mL 1,4-Dioxan 230 mg (0.72 mmol) TBTU gegeben und das Reaktionsgemisch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in EtOAc auf, wusch die organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und trocknete diese über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III, DCM/MeOH 30:1) gereinigt. Weitere Reinigung erfolgte durch Kieselgelchromatographie (Gradient DCM/MeOH 12:1 zu 6:1).

Ausbeute: 85 mg (25% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 549

$R_f =$  0.50 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

4c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

5 Zu einer Lösung von 80 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 4 mL THF wurde eine Lösung von 9.0 mg (0.38 mmol) LiOH in 0.5 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 100  $\mu$ L 4 M HCl, engte i.vac. ein und trocknete das Rohprodukt, welches  
10 ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 535$

Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode A)

15 4d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 90 mg (0.14 mmol, Reinheit 85%) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester und 35 mg (0.21 mmol) 1-(Tetrahydro-  
20 pyran-4-yl)-piperazin.

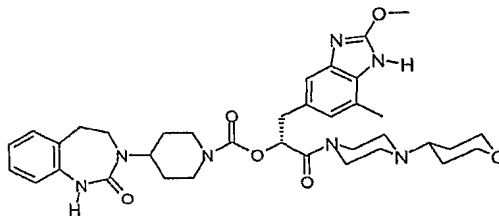
Ausbeute: 25 mg (25% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 687$

Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode A)

25 Beispiel 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



5a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

Eine Lösung von 1.00 g (2.02 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-diamino-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl-  
5 ester (Beispiel 4a), 2.0 mL (15.0 mmol) Tetramethoxymethan und 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 20 mL MeOH wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III, DCM/MeOH 20:1).

10 Ausbeute: 0.99 g (92% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 536$

5b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

15 Zu einer Lösung von 980 mg (1.83 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester in 18 mL THF wurde eine Lösung von 100 mg (4.18 mmol) LiOH in 6 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 1.05 mL 4 M HCl, engte i.vac. das THF ein, wobei das Rohprodukt sich als  
20 Öl bildete. Das Wasser wurde abdekantiert, der Rückstand in DCM/MeOH gelöst und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.80 g (80% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 520$

25

5c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 90 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester und 40 mg (0.24 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.  
30

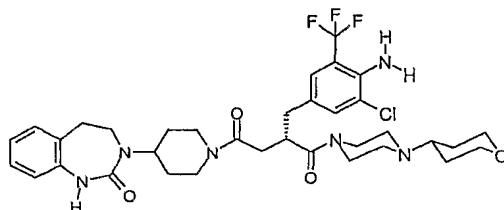
Ausbeute: 33 mg (30% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 674$

Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode A)

Beispiel 6

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-  
 5 diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



Eine Lösung von 100 mg (0.18 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-  
 oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 65  
 10 mg (0.20 mmol) TBTU und 35  $\mu$ L (0.18 mmol) Triethylamin in 10 mL THF wurde bei RT 1  
 h gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 40 mg (0.24 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-  
 piperazin und die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt. Man versetzte mit 20 mL  
 halbgesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, extrahierte zweimal mit je 40 mL EtOAc und trocknete  
 die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und  
 15 Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden  
 Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 84 mg (66% der Theorie)

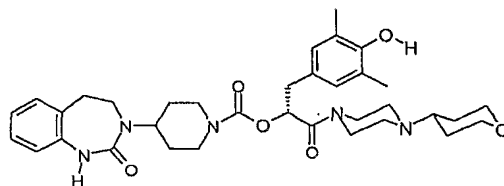
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 705/707$  (CI)

Retentionszeit (HPLC): 6.3 min (Methode B)

20

Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-  
 hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



25

7a) 2-Benzoyloxy-5-brom-1,3-dimethylbenzol

Zu einer Lösung von 50.0 g (249 mmol) 2,6-Dimethyl-4-bromphenol in 500 mL DMF wurden 39.9 g (286 mmol)  $K_2CO_3$  gegeben und 20 min nachgerührt. Dann wurden 34.0 mL (286 mmol) Benzylchlorid langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde auf 500 mL Wasser gegossen und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i.vac. eingengt.

Ausbeute: quantitativ

GC-MS:  $(M^+) = 290/292$  (Br)

10  $R_f = 0.87$  (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

7b) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 40.0 g (137 mmol) 2-Benzoyloxy-5-brom-1,3-dimethylbenzol und 24.1 g (165 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 420 mL Triethylamin und 200 mL Acetonitril mit 3.5 g (11.2 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 2.5 g (11.1 mmol)  $Pd(OAc)_2$  versetzt und 18 h bei 80°C gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingengt und mit 800 mL DCM und 800 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $Na_2SO_4$  abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. entfernt, der Rückstand mit EtOAc verrührt, abgesaugt und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 31.1 g (64% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 354$

Retentionszeit (HPLC-MS): 8.6 min (Methode B)

25 7c) 3-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

31.1 g (88.1 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäure-methylester in 150 mL 1,4-Dioxan wurden mit 125 mL 4 M HCl versetzt, 7 h unter Rückfluss und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 45°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

30 Ausbeute: 14.3 g (54 % der Theorie)

EI-MS:  $(M)^+ = 298$

Retentionszeit (HPLC-MS): 9.0 min (Methode B)

7d) (R)-3-(4-Benzoyl-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 14.3 g (47.8 mmol) 3-(4-Benzyl-oxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 8.3 mL (59.8 mmol) Triethylamin in 170 mL THF bei -35°C mit einer Lösung von 22.1 (69.0 mmol) (1*R*)-*B*-Chlordiisopino-campheylboran in 70 mL THF innerhalb von 30 min versetzt. Nach beendeter Zugabe  
5 wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit 70 mL 1 M NaOH alkalisch gestellt, mit 100 mL TBME versetzt, 15 min nachgerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 50 mL Wasser und dreimal mit je 50 mL 1 M NaOH gewaschen. Die vereinigten  
10 wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl sauer gestellt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 14.0 g (98% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 299

15 Retentionszeit (HPLC-MS): 7.9 min (Methode B)

7e) (*R*)-3-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 14.0 g (23.3 mmol) (*R*)-3-(4-Benzoyl-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 150 mL MeOH wurden tropfenweise 2.0 mL (27.4  
20 mmol) SOCl<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.7 g (78% der Theorie)

ESI-MS: (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> = 332

25 Retentionszeit (HPLC-MS): 9.1 min (Methode B)

7f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 1.17 g (9.58 mmol) 4-Dimethyl-aminopyridin in 50 mL Pyridin 1.93 g (9.58 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester  
30 gegeben, 1.5 h bei RT gerührt, mit 3.0 g (9.58 mmol) (*R*)-3-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester versetzt und 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.35 g (9.58 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on zugegeben und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac.



eingengt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit 10% KHSO<sub>4</sub> und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient Cyc/EtOAc 1:1 zu 1:2 ) gereinigt.

5 Ausbeute: 3.21 g (57% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 586

Retentionszeit (HPLC-MS): 10.4 min (Methode B)

10 7g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Eine Lösung von 3.21 g (5.48 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxy-carboxyl-ethylester in 80 mL THF wurde mit einer Lösung von 200 mg (8.35 mmol) LiOH in 40 mL Wasser versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingengt, 15 der Rückstand in 100 mL Wasser aufgenommen, mit 2 M HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 572

Retentionszeit (HPLC-MS): 9.2 min (Methode B)

20

7h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

3.72 g (6.51 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 50 mL DCM 25 wurden mit 300 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3000 hPa Wasserstoff bis zum Reaktionsstillstand geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 2.41 g (77% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 482

30 Retentionszeit (HPLC-MS): 7.0 min (Methode B)

7i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Eine Lösung von 70 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU und 25  $\mu$ L (0.18 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde bei RT 1 h gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 25 mg (0.15 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und die Reaktionslösung wurde 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

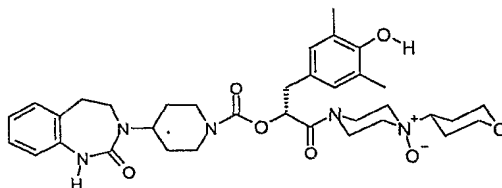
Ausbeute: 36 mg (39 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 634$

10 Retentionszeit (HPLC-MS): 5.7 min (Methode B)

#### Beispiel 7.1

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-oxy-4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



20 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 100 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester in 3 mL Chloroform wurden 30 mg (0.17 mmol) MCPBA gegeben und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 1 mL DMF aufgenommen und via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

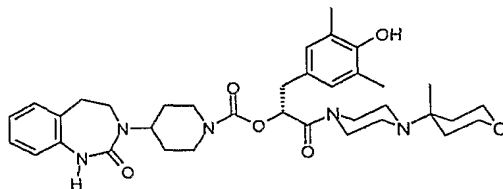
25 Ausbeute: 70 mg (69 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 650$

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.1 min (Methode C)

#### Beispiel 7.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



5

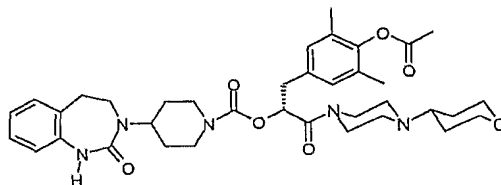
Zu einer Lösung von 90 mg (0.19 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 7h), 70 mg (0.22 mmol) TBTU und 70  $\mu$ L (0.50 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurden und 50 mg (0.23 mmol) 1-(4-Methyl-tetrahydropyran-4-yl)-piperazin (Amin A1, eingesetzt als Hydrochlorid-Salz) gegeben und die Reaktionsmischung 20 h bei RT gerührt. Man versetzte mit halbgesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, filtrierte den Niederschlag ab und trocknete diesen. Die Reinigung erfolgte mittels Chromatographie (Alox, Aktivitätsstufe II-III, DCM/MeOH 30:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

15 Ausbeute: 56 mg (44% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 648$   
Retentionszeit (HPLC-MS): 3.1 min (Methode A)

### Beispiel 7.3

20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-acetoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



25 Eine Lösung von 42 mg (0.07 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester (Beispiel 7i) in 5 mL Essigsäureanhydrid wurde 2 h

auf 50°C erwärmt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

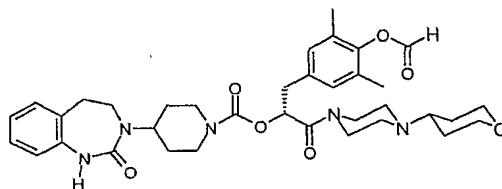
Ausbeute: 16 mg (37% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 676$

5 Retentionszeit (HPLC-MS): 2.8 min (Methode A)

#### Beispiel 7.4

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-formyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



15 Eine Lösung aus 25 µL Essigsäureanhydrid und 0.5 mL Ameisensäure in 1 mL DCM wurde 2 h bei RT gerührt (Bildung des gemischten Anhydrids). Dann erfolgte die Zugabe von 38 mg (0.06 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester (Beispiel 7i) und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand erneut zu einer Lösung des gemischten Anhydrids gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Man engte  
20 i.vac. ein und reinigte den Rückstand via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 19 mg (45% der Theorie)

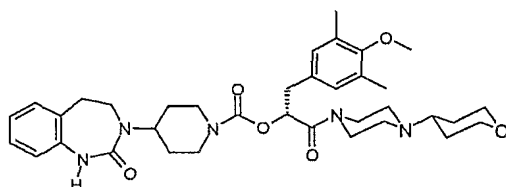
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 662$

Retentionszeit (HPLC-MS): 7.2 min (Methode E)

25

#### Beispiel 7.5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



7.5a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

- 5 Eine Suspension von 1.00 g (1.75 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 7g) und 150 mg 10% Pd/C in 30 mL MeOH wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck bis zum Reaktionsstillstand hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.
- 10 Ausbeute: 370 mg (43% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M-H)^- = 494$   
Retentionszeit (HPLC-MS): 4.1 min (Methode A)

7.5b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

- 15 Zu einer Lösung von 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 2 mL DMF wurden 19  $\mu$ L (0.30 mmol) Iodmethan gegeben und 15 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 131 mg (0.40 mmol)  $CS_2CO_3$  und das Erwärmen der Reaktionslösung auf 50 °C für 3 h. Der Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat auf 1 mL eingeeengt und mit 3 mL Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und ohne Reinigung weiter umgesetzt.
- 20 Ausbeute: 84 mg (82% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 510$   
25 Retentionszeit (HPLC-MS): 4.6 min (Methode A)

7.5c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

- 30 Zu einer Lösung von 160 mg (0.31 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-

ethylester in 15 mL THF wurde eine Lösung von 11.3 mg (0.47 mmol) LiOH·H<sub>2</sub>O in 8 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL Wasser auf und säuerte mit 2 M HCl an. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt und getrocknet.

- 5 Ausbeute: 138 mg (89% der Theorie)  
 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 494  
 Retentionszeit (HPLC-MS): 4.0 min (Methode A)

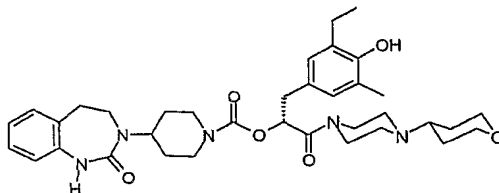
10 7.5d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

- 15 Eine Lösung von 40 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester, 29 mg (0.09 mmol) TBTU und 14 µL (0.10 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde bei RT 1 h gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 15 mg (0.09 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und weiteres Rühren bei RT für 16 h. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

- 20 Ausbeute: 19 mg (37% der Theorie)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 648  
 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.3 min (Methode A)

Beispiel 8

- 25 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



- 8a) 2-Ethyl-6-methyl-phenol

Zu einer Lösung von 30 g (222 mmol) 2-Ethyl-6-methyl-anilin in 135 mL EtOH wurden bei 0°C 19.4 mL (0.23 mmol) konzentrierte HCl und eine Lösung von 16.1 g (0.23 mmol) Natriumnitrit in Wasser (ca. 70 mL) zugegeben und 15 min gerührt. Dieses Gemisch wurde bei 45°C zu einer Lösung 10.5 mL konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 300 mL Wasser zugegeben und am Ende der Zugabe auf 70°C erhitzt. Die wässrige Phase wurde auf RT abgekühlt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit 1 M NaOH-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit DCM gewaschen, mit 4 N HCl-Lösung auf pH 1 angesäuert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 12.0 g (40% d. Theorie)

8b) 4-Brom-2-ethyl-6-methyl-phenol

Zu einer Lösung von 33.6 g (247 mmol) 2-Ethyl-6-methyl-phenol in 350 mL Chloroform wurde bei RT eine Lösung von 12.7 mL (247 mmol) Brom in 10 mL Chloroform zugetropft und das Gemisch 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen NaHSO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 39.8 g (75% d. Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 214/216 (Br)

Retentionszeit (HPLC-MS): 6.3 min (Methode D)

8c) 2-Benzoyloxy-5-brom-1-ethyl-3-methyl-benzol

Eine Suspension von 39.8 g (185 mmol) 4-Brom-2-ethyl-6-methyl-phenol, 63.9 g (0.46 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 22.0 mL (185 mmol) Benzylbromid in 450 mL Acetonitril wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc versetzt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 54.5 g (96% d. Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 304/306 (Br)

Retentionszeit (HPLC-MS): 9.4 min (Methode D)

8d) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 50.4 g (165.1 mmol) 2-Benzyloxy-5-brom-1-ethyl-3-methyl-benzol und 28.9 g (198.2 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester.

5 Ausbeute: 41.0 g (68% d. Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 368$

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.5 min (Methode A)

8e) 3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

10 Zu einer Lösung von 41.0 g (111.6 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester in 300 mL 1,4-Dioxan wurden 200 mL 4 M HCl gegeben und die Reaktionslösung 7 h auf 130°C (Badtemperatur) erhitzt. Die organische Phase wurde heiß abgetrennt, i.vac. eingengt und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

15 Ausbeute: 9.6 g (28% d. Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 312$

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.1 min (Methode A)

8f) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

20 Unter einer Argonatmosphäre wurde eine Lösung von 9.59 g (30.7 mmol) 3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure in 25 mL THF mit 4.26 mL (31.0 mmol) Triethylamin versetzt, 5 min nachgerührt und auf -30°C (interne Temperatur) abgekühlt. Eine Lösung von 19.7 g (61.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 35 mL THF wurde zugetropft und die Reaktionslösung nach beendeter Zugabe 30 min ohne Kühlung

25 nachgerührt. Man versetzte mit 15 mL 4 N NaOH (Temperaturanstieg auf 20°C), 5 min nachgerührt, auf 0°C abgekühlt, mit 50 mL MTBE versetzt und 20 min nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 10.3 g (100% d. Theorie)

30 ESI-MS:  $(M-H)^- = 313$

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.2 min (Methode A)

8g) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester



Hergestellt analog Beispiel 7e aus 10.3 g (30.7 mmol) (*R*)-3-(4-Benzyl-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure und 4.71 mL (64.5 mmol) Thionylchlorid. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

5 8h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyl-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Zu einer auf 60°C (Badtemperatur) erwärmten Lösung von 75 mL Pyridin wurden innerhalb 10 min eine Lösung von 7.12 g (34.3 mmol) 4-Nitrophenyl-chloroformat in 30 mL THF zugegeben, 10 min nachgerührt und dann eine Lösung von 10.0 g des Rohproduktes aus  
10 Beispiel 8g in 50 mL Pyridin zugetropft. Man rührte 1 h nach, versetzte mit 6.72 g (27.4 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on und erhöhte die Badtemperatur auf 100°C (2 h). Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 150 mL EtOAc versetzt, die organische Phase zweimal mit  
15 und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Cyc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.28 g (14% d. Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 600

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.4 min (Methode A)

20

8i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyl-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 800 mg (1.33 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyl-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 15 mL THF wurde eine Lösung von 50 mg (2.09 mmol) LiOH in 5  
25 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engte i.vac ein, nahm den Rückstand in 50 mL Wasser auf und versetzte mit 2 M HCl bis zur sauren Reaktion. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Weitere Reinigung erfolgte durch Auskochen mit 150 mL Wasser, Filtration  
30 und erneutem Trocknen.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 586

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.8 min (Methode A)

8k 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethylester

810 mg (1.38 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 25 mL

5 MeOH wurden mit 80 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3000 hPa Wasserstoff bis zum Reaktionsstillstand hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 639 mg (93% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 496

10 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.7 min (Methode A)

8l) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

15 Zu einer Lösung von 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethylester, 57 mg (0.18 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurden bei RT 30 mg (0.18 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via  
20 HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 75 mg (72% der Theorie)

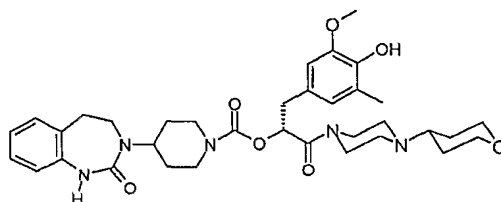
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 648

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.2 min (Methode A)

25

#### Beispiel 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
30 ethylester



9a) 4-Brom-2-methoxy-6-methyl-phenol

- Zu einer Lösung von 42.3 g (0.31 mol) 2-Methoxy-6-methyl-phenol in 450 mL AcOH  
 5 wurde innerhalb von 5.5 h eine Lösung von 56.2 g (0.32 mol) *N*-Bromsuccinimid in 1700 mL AcOH zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeeengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5% NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt. Das rote Öl wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden  
 10 Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 65.9 g (66% d. Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.32 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1)

Retentionszeit (HPLC-MS): 11.1 min (Methode D)

15 9b) 2-Benzoyloxy-5-brom-1-methoxy-3-methyl-benzol

- Zu einer Lösung von 65.9 g (0.26 mol) 4-Brom-2-methoxy-6-methyl-phenol in 330 mL DMF wurden bei RT 45.7 g (0.33 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und eine Lösung von 40.3 mL (0.33 mol) Benzylbromid zugegeben und das Gemisch 18 h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde  
 20 filtriert, i.vac. eingeeengt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 92.2 g (81% d. Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.56 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1)

- 25 Retentionszeit (HPLC-MS): 16.3 min (Methode D)

9c) 4-Benzoyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzaldehyd

- Zu einer Lösung von 61.2 g (119.5 mmol) 2-Benzoyloxy-5-brom-1-methoxy-3-methyl-benzol in 240 mL THF wurden bei -75°C 96 mL (240 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in  
 30 Hexan) zugetropft und das Gemisch 15 min bei -75 °C gerührt. Eine Lösung von 31 mL

(402 mmol) DMF in 30 mL THF wurde zugetropft, das Gemisch auf 0°C erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, mit 150 mL Wasser verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 85:15) ergab das Produkt als gelbes Öl.

Ausbeute: 27.1 g (88% d. Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.32 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1)

Retentionszeit (HPLC-MS): 13.3 min (Methode D)

9d) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-acrylsäure

Eine Suspension von 27.0 g (105.4 mmol) 4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzaldehyd, 18.5 g (158.0 mmol) N-Acetylglycin und 12.96 g (158.0 mmol) NaOAc in 120 mL Essigsäureanhydrid wurde unter Stickstoff 3.5 h auf 115°C erwärmt. Bei 100 °C wurden

langsam 60 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, in Wasser gegossen und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Isopropanol verrieben, der erhaltene Feststoff mit Isopropanol, Diethylether und wenig Aceton gewaschen und i.vac. bei 45°C getrocknet.

Ausbeute: 21.2 g (57% d. Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.24 (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1)

Retentionszeit (HPLC-MS): 9.4 min (Methode D)

9e) 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7c ausgehend von 20.0 g (56.3 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-acrylsäure erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 15.6 g (53% d. Theorie)

Retentionszeit (HPLC-MS): 11.9 min (Methode D)

9f) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7d ausgehend von 16.0 g (50.90 mmol) 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure hergestellt.

Ausbeute: 7.63 g (47% d. Theorie)

Retentionszeit (HPLC-MS): 9.8 min (Methode D)

5 9g) (R)-3-(4-Benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methyl-  
ester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7e ausgehend von 7.6 g (24.02 mmol) (R)-3-(4-Benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure hergestellt.

Ausbeute: 6.84 g (86% d. Theorie)

Retentionszeit (HPLC-MS): 11.7 min (Methode D)

10 9h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7f ausgehend von 6.8 g (20.6 mmol) (R)-3-(4-Benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester in Acetonitril  
15 hergestellt.

Ausbeute: 8.16 g (66% d. Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 602

Retentionszeit (HPLC-MS): 14.1 min (Methode D)

20 9i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7g ausgehend von 8.16 g (13.65 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester hergestellt.

25 Ausbeute: 7.83 g (98% d. Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 588

Retentionszeit (HPLC-MS): 12.2 min (Methode D)

30 9k) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7h ausgehend von 7.80 g (13.27 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzylloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester hergestellt.

Ausbeute: 5.33 g (80% d. Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 498$   
 Retentionszeit (HPLC-MS): 8.4 min (Methode D)

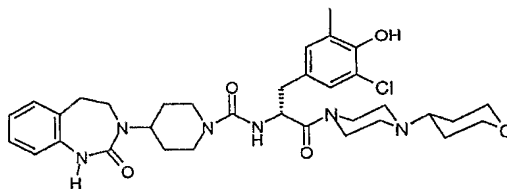
9l) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Zu einer Lösung von 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-ethylester, 110  $\mu$ L (0.64 mmol) Ethyldiisopropylamin und 59 mg (0.24 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid-Salz) in 5 mL DMF wurde bei RT unter Stickstoff 84 mg (0.22 mmol) HATU zugegeben und das Gemisch 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 50°C i.vac. eingengt und das Rohprodukt mittels HPLC-MS gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 112 mg (73% d. Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 650$   
 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.6 min (Methode D)

#### Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-amid



10a) 2-Benzoyloxy-5-brom-1-chlor-3-methyl-benzol

Eine Mischung aus 10.2 g (46.0 mmol) 4-Brom-2-chlor-6-methyl-phenol, 7.0 mL (57.6 mmol) Benzylbromid, 30.0 g (217.1 mmol)  $K_2CO_3$  und 130 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde vom Unlöslichem abfiltriert, das Filtrat

i.vac. eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 14.0 g (98% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.91 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

5

10b) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 28.0 g (89.8 mmol) 2-Benzyloxy-5-brom-1-chlor-3-methyl-benzol, 15.0 g (102.7 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester, 260 mL Triethylamin, 400 mL Acetonitril, 4.4 g (14.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 3.2 g (14.2 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub>.

10

Ausbeute: 12.5 g (37% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 374/376 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.67 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15

10c) 2-Acetylamino-3-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester

Eine Mischung aus 7.40 g (19.8 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester, 300 mL MeOH und 800 mg Raney-Nickel wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck 7 h geschüttelt. Nach beendeter Umsetzung wurde vom Katalysator abfiltriert und i.vac. eingeeengt.

20

Ausbeute: 5.6 g (99 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 286/288 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.0 min (Methode A)

25

10d) (R)-2-Acetylamino-3-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester

Zu einer 37°C warmen Lösung von 7.2 g (40.4 mmol) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> Dihydrat in 100 mL Wasser wurde 6.0 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> Dihydrat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37°C unter Rühren eine Lösung von 5.5g (19.2 mmol) 2-Acetylamino-3-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 50 mL Aceton zugetropft.

30

Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4-7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 4 h bei 37°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch erschöpfend mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und

über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (1.6 g) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 286/288 (CI)

5 10e) (R)-2-Amino-3-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester

Eine Mischung aus 1.5 g des obigen Rohproduktes und 8.75 mL 4 M HCl wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und stellte durch Zugabe von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von 4 M HCl sauer gestellt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit methanolischer HCl versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand in 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 0.50 g (39% der Theorie)

15 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 244/246 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.59 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10f) (R)-3-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-2-([4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-propionsäuremethylester

20 Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von 0.5 g (2.1 mmol) (R)-2-Amino-3-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 20 mL THF wurden 0.39 g (2.4 mmol) CDT zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h unter Eiskühlung und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.54 g (2.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 513/515 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.55 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

30

10g) (R)-3-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-2-([4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-propionsäure

Zu einer Lösung von 1.0 g (1.94 mmol) (R)-3-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-2-([4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-propion-



säuremethylester in 15 mL THF wurde eine Lösung von 0.07 g (3.0 mmol) LiOH in 3 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Man zog i.vac. das THF ab, versetzte mit 100 mL Wasser und säuerte mit 2 M HCl an. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 50 mL Wasser gewaschen und bei 60°C im

5 Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 0.9 g (93% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 501/503$  (Cl)

$R_f = 0.08$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10 10h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 7i aus 70 mg (0.14 mmol) (R)-3-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-

15 amino}-propionsäure und 27.4 mg (0.16 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

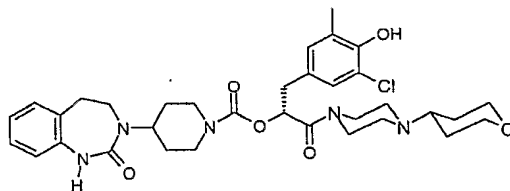
Ausbeute: 52 mg (57% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 653/655$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.5 min (Methode A)

20 Beispiel 11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



25

11a) 3-(4-Benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 18.4 g (49.2 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester (Beispiel 10b) und 75 mL 4 M HCl.

30 Ausbeute: 15.5 g (99% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 317/319$  (Cl)

$R_f = 0.20$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

11b) (R)-3-(4-Benzoyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethyl-ester

5 (R)-3-(4-Benzoyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure wurde analog Beispiel 7d aus 15.5 g (48.6 mmol) 3-(4-Benzoyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 27.6 g (86.1 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran hergestellt. Das Rohprodukt wurde mit 150 mL methanolischer HCl (1.25 M) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 70 mL  
10 15%-iger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und zweimal mit je 50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 7.0 g (43% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+NH_4)^+ = 352/354$  (Cl)

$R_f = 0.87$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15

11c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester wurde analog Beispiel  
20 7f aus 7.0 g (20.9 mmol) (R)-3-(4-Benzoyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 5.2 g (21.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on hergestellt. Das Rohprodukt wurde in 150 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 0.50 g (20.6 mmol) LiOH in 50 mL Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und das organische Lösemittel  
25 i.vac. entfernt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc gewaschen und mit 21 mL 1 M HCl sauer gestellt. Das entstandene Öl wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 3.3 g (26% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 592/594$  (Cl)

30  $R_f = 0.35$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

11d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethylester

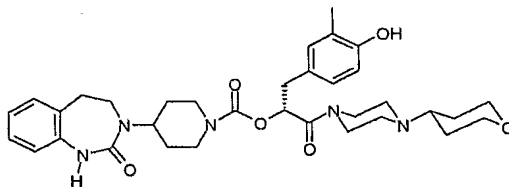
- Zu einer Lösung von 800 mg (1.35 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 20 mL THF wurden 200 mg 5%iges Rh auf Aluminiumoxid gegeben und die Suspension 12 h bei 40°C und 3000 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde mit 5 mL DCM/MeOH (1:1) versetzt und weitere 20 h bei 40°C und 3000 hPa hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt, der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.
- 5 Ausbeute: 639 mg (94% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 502/504 (Cl)  
10 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.6 min (Methode A)

11e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

- 15 Hergestellt analog Beispiel 7i) aus 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethyl ester und 29.8 mg (0.18 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.
- Ausbeute: 13 mg (12% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 654/656 (Cl)  
20 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.2 min (Methode A)

### Beispiel 11.1

- 25 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



- 11.1a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
- 30

Eine Lösung von 150 mg (0.25 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethyl-ester, 89 mg (0.28 mmol) TBTU und 44  $\mu$ L (0.32 mmol) Triethylamin in 1.5 mL DMF wurde bei RT 1 h gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 47 mg (0.28 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und die Reaktionslösung wurde 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 108 mg (57% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 744/746$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.1 min (Methode A)

11.1b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Eine Suspension von 108 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester und 30 mg 10% Pd/C in 10 mL MeOH und 0.5 mL Triethylamin wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Rückstand in 1 mL DMF gelöst und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

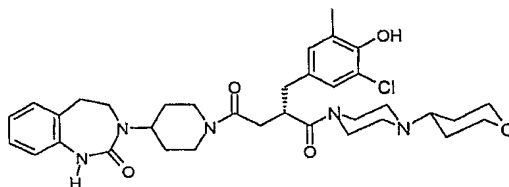
Ausbeute: 39 mg (43% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 620$

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.0 min (Methode A)

Beispiel 12

(*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



12a) 3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd

Zu einer auf -70°C gekühlten Mischung aus 20.0 g (90.3 mmol) 4-Brom-2-chlor-6-methylphenol und 250 mL THF wurde innerhalb von 30 min 79.2 mL einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h nachgerührt und anschließend tropfenweise mit 28.47 mL (370 mmol) DMF versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung 150 mL 2 M HCl zur Reaktionslösung zugetropft, 15 min gerührt und durch Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung der pH auf 9-10 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und verworfen und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 15.1 g (98% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 169/171 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.93 (Kieselgel, EtOAc)

12b) 2-[1-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer Lösung von 15.0 g (87.9 mmol) 3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd in 250 mL THF wurden 69.5 g (177.0 mmol) 2-(Triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester gegeben und das Reaktionsgemisch 120 h auf 40°C erwärmt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und EtOAc, trennte die organische Phase ab, wusch diese mit Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 200 mL 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonzentrierter HCl angesäuert und der ölige Niederschlag zweimal mit jeweils 250 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 11.1 g (44% der Theorie)

El: (M-H)<sup>-</sup> = 283/285 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.70 (Kieselgel, EtOAc)

12c) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 11.0 g (38.6 mmol) 2-[1-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester in 150 mL entgastem MeOH und 11.0 mL Triethylamin 450 mg (-)-1,2-Bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat gegeben und das Reaktions-

gemisch bei 3447 hPa Wasserstoffdruck 8 h hydriert. Anschließend wurde die Reaktionslösung i.vac. eingeeengt, der Rückstand in 100 mL EtOAc gelöst, zweimal mit 2 M HCl gewaschen und erschöpfend mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter HCl angesäuert, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 11.0 g (99% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 285/287 (CI)

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.3 min (Methode A)

10

12d) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure-methylester

Zu einer Mischung aus 7.0 g (24.4 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 8.7 g (27.0 mmol) TBTU, 4.65 mL (27 mmol) Ethyldiisopropylamin, 100 mL THF und 10 mL DMF wurde 6.6 g (27.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit DCM aufgenommen, die organische Phase mit 15% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

20

Ausbeute: 12.1 g (96% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 514/516 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.49 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

25 12e) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 7g aus 12.1 g (23.5 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester und 848 mg (34.4 mmol) LiOH.

30 Ausbeute: 9.7 g (82% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 500/502 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.31 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

12f) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 7i aus 100 mg (0.20 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 37.5 mg (0.22 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

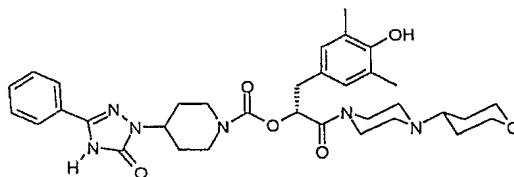
Ausbeute: 33 mg (25% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 652/654$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.3 min (Methode B)

### Beispiel 13

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



13a) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 5.0 g (15.9 mmol) (R)-3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester (Beispiel 7e) und 5.98 g (15.9 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on (Reinheit 65%).

Ausbeute: 4.96 g (53% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 585$

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.0 min (Methode A)

13b) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 4.96 g (8.48 mmol) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethylester in 50 mL THF wurde eine Lösung von 310 mg (12.93 mmol) LiOH in 30 mL

Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde über Nacht bei -18°C gelagert und nach Erwärmen auf RT zur Vervollständigung der Reaktion erneut mit 310 mg LiOH versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung i.vac. eingeeengt, der Rückstand in 150 mL Wasser aufgenommen und mit 1 M HCl sauer gestellt. Der

5 Niederschlag wurde abfiltriert und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 4.75 g (98% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 571

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.3 min (Methode A)

10 13c) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester

Eine Lösung von 2.50 g (4.38 mmol) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 50 mL DCM wurde mit 250 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck 4.5 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 250 mg Katalysator versetzt, 12 h bei 40°C hydriert, mit 25 mL THF und 250 mg Katalysator versetzt und weitere 12 h bei 40°C hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.87 g (89% der Theorie)

20 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 479

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.5 min (Methode A)

25 13d) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Eine Lösung von 100 mg (0.21 mmol) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester, 74 mg (0.23 mmol) TBTU und 35 µL (0.26 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde bei RT 1 h gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 35 mg (0.21 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde weitere 5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 39 mg (30 % der Theorie)

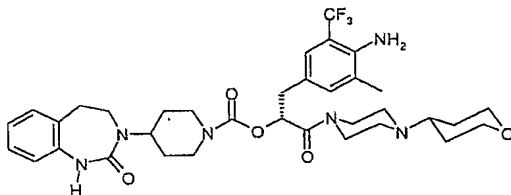
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 633



Retentionszeit (HPLC-MS): 2.9 min (Methode A)

#### Beispiel 14

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



- 10 14a) 2-Methyl-6-trifluormethyl-phenylamin

Eine Suspension von 50 g (0.24 mol) 1-Methyl-2-nitro-3-trifluormethyl-benzol und 4.4 g 10%Pd/C in 300 mL MeOH wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit MeOH gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter

- 15 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 176$

- 14b) 4-Brom-2-methyl-6-trifluormethyl-phenylamin

- 20 Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 35.8 g (204 mmol) 2-Methyl-6-trifluormethyl-phenylamin in 350 mL Chloroform eine Lösung von 11.0 mL (214 mmol) Brom in 100 mL Chloroform zugetropft und das Reaktionsgemisch nach beendeter Zugabe 3 h bei RT gerührt. Man versetzte unter Rühren mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, rührte weitere 20 min bei RT, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

- 25 Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das Produkt als Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 47.0 g (52% der Theorie)

EI-MS:  $(M)^+ = 253/255$  (Br)

14c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure-methylester

- Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 37.2 g (146 mmol) 4-Brom-2-methyl-6-trifluormethyl-phenylamin und 24.5 g (168 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäure-methyl-ester in 700 mL Acetonitril und 440 mL Triethylamin 5.2 g (23.2 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 7.2 g (22.9 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 80°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, das Filtrat zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mit 100 mL Wasser und 50 mL EtOAc versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und bei 50°C getrocknet.
- 10 Ausbeute: 21.6 g (47% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317  
R<sub>f</sub> = 0.41 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14d) 3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

- 15 Eine Lösung von 21.6 g (68.3 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäuremethylester in 200 mL 1,4-Dioxan und 100 mL 4 M HCl wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte i.vac das 1,4-Dioxan, filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit Wasser und trocknete bei 50°C.
- Ausbeute: 11.6 g (65% der Theorie)
- 20 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 260  
R<sub>f</sub> = 0.11 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14e) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

- Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 11.6 g (44.4 mmol) 3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 8.1 mL (58.3 mmol) Triethylamin in 200 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 24.5 g (76.3 mmol) (1*R*)-*B*-Chlordiisopinocampheylboran in 100 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei RT vorsichtig mit 23 mL 4 M NaOH alkalisch gestellt, mit 200 mL MTBE und 150 mL Wasser versetzt und 1 h nachgerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase zweimal mit je 50 mL Wasser extrahiert und die vereinigten wässrigen Extrakte mit 4 M HCl sauer gestellt. Man extrahierte dreimal mit je 100 mL EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.
- 25  
30

Ausbeute: 8.4 g (72% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 264$

$R_f = 0.11$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

5 14f) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester

Eine Lösung von 8.4 g (31.9 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 100 mL methanolischer HCl (1.3 M) wurde bei RT 3 h gerührt.

Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 150 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung,

10 extrahierte dreimal mit je 100 mL EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 6.1 g (69% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 278$

15  $R_f = 0.77$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60°C Badtemperatur innerhalb 10 min zu 60 mL Pyridin 4.7 g (23.3 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 30 mL THF zudosiert, 20 5 min gerührt, dann wurden 6.1 g (22.0 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 40 mL Pyridin zugegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5.7 g (23.3 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 3 h bei 25 100°C gerührt. Man engte das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 200 mL EtOAc, wusch die organische Phase dreimal mit je 100 mL 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, 12 mal mit je 50 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und trocknete diese über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

30 Ausbeute: 9.0 g (75% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 549$

$R_f = 0.64$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 9.0 g (16.4 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethylester in 100 mL THF wurde eine Lösung von 0.85 g (34.7 mmol) LiOH in 40 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, verdünnte mit Wasser, extrahierte zweimal mit je 50 mL MTBE und säuerte die wässrige Phase mit 9 mL 4 M HCl an. Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Weitere Reinigung erfolgte durch Verreiben mit 50 mL MTBE und erneutes Absaugen des Produktes.

Ausbeute: 7.5 g (86% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 535$

R<sub>f</sub> = 0.25 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Eine Lösung von 100 mg (0.19 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester, 67 mg (0.21 mmol) TBTU und 50 µL (0.36 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde bei RT 10 min gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 40 mg (0.24 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde weitere 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 83 mg (65% der Theorie)

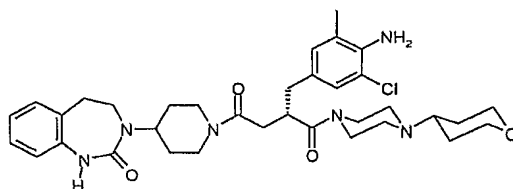
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 687$

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.3 min (Methode A)

Beispiel 15

30

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



15a) 4-Amino-3-brom-5-chlor-benzoesäureethylester

- Eine Lösung von 20.0 g (81.9 mmol) 4-Amino-3-brom-benzoesäureethylester in 150 mL  
 5 AcOH wurde auf 40°C erwärmt. Anschließend wurden 11.0 mL (133 mmol) Sulfurylchlorid  
 so zugetropft, dass die Innentemperatur 45°C nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe  
 wurde weitere 2 h bei 45°C gerührt. Man engte das Reaktionsgemisch i.vac. auf ca. 50  
 mL ein, goss dieses auf Eiswasser, rührte 10 min nach, filtrierte den entstandenen  
 Niederschlag ab und trocknete diesen bei 40°C.
- 10 Ausbeute: 21.8 g (96% der Theorie)  
 $R_f$  = 0.62 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

15b) 4-Amino-3-brom-5-chlor-benzoesäure

- Eine Lösung von 21.0 g (75.4 mmol) 4-Amino-3-brom-5-chlor-benzoesäureethylester in  
 15 200 mL 4 M HCl und 100 mL EtOH wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem  
 Abkühlen wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.
- Ausbeute: 14.5 g (77% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M-H)^- = 248/250/252$  (Br/Cl)

20 15c) (4-Amino-3-brom-5-chlor-phenyl)-methanol

- Zu einer Lösung von 14.5 g (57.9 mmol) 4-Amino-3-brom-5-chlor-benzoesäure in 200 mL  
 THF wurden 10.3 g (63.8 mmol) CDI zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 40°C  
 gerührt. Man ließ auf RT abkühlen und gab das Reaktionsgemisch unter Stickstoffatmos-  
 phäre zu einer Lösung von 7.67 g (203 mmol) Natriumborhydrid in 200 mL Wasser so zu,  
 25 dass die Temperatur 30°C nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei RT  
 nachgerührt, dann mit 150 mL Wasser verdünnt, mit 100 mL 4 M HCl angesäuert und  
 eine weitere Stunde bei RT gerührt. Man extrahierte zweimal mit EtOAc und trocknete die  
 vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und  
 Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.
- 30 Ausbeute: 13.4 g (98% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H_2O+H)^+ = 218/220/222$  (Br/Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.44 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

15d) 4-Amino-3-brom-5-chlor-benzaldehyd

- 5 Eine Lösung von 13.4 g (56.7 mmol) (4-Amino-3-brom-5-chlor-phenyl)-methanol in 300 mL DCM wurde unter Eiskühlung portionenweise mit 78.0 g (897 mmol) Mangan-(IV)-oxid versetzt und bei RT 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und i.vac. eingeeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.9 g (97% der Theorie)

- 10 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 234/236/238$  (Br/Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.92 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

15e) 2-[1-(4-Amino-3-brom-5-chlor-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

- 15 Hergestellt analog Beispiel 12b aus 12.9 g (55.0 mmol) 4-Amino-3-brom-5-chlor-benzaldehyd und 43.6 g (111 mmol) 2-(Triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester.

Ausbeute: 12.5 g (65% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 346/348/350$  (Br/Cl)

- 20 R<sub>f</sub> = 0.63 (Kieselgel, EtOAc)

15f) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-chlor-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

- 25 Hergestellt analog Beispiel 12c aus 12.4 g (35.6 mmol) 2-[1-(4-Amino-3-brom-5-chlor-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester und 450 mg (-)-1,2-Bis((2*R*,5*R*)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat, wobei das Reaktionsgemisch für 20 h hydriert wurde.

Ausbeute: 11.3 g (91% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 348/350/352$  (Br/Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 7.1 min (Methode B)

30

15g) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-chlor-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Zu einer Mischung aus 7.0 g (20.0 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-chlor-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 7.1 g (22.0 mmol) TBTU und 3.78 mL (22.0 mmol) Ethyldiiso-

propylamin in 40 mL THF wurden 5.4 g (22.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit

5 Wasser gewaschen, getrocknet, in wenig DCM aufgenommen und chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3) gereinigt.

Ausbeute: 8.4 g (73% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 577/579/581 (Br/Cl)

R<sub>f</sub> = 0.60 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10

15h) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 8.40 g (14.5 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-chlor-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 50 mL 1,4-Dioxan und 3 mL MeOH 0.99 g

15 (16.0 mmol) Methylboronsäure, 15.5 mL 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 1.02 g (1.40 mmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde heiss filtriert und das Filtrat mit EtOAc versetzt. Die organische Phase wurde mehrmals mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über

20 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Man filtrierte über Aktivkohle ab und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde in wenig DCM aufgenommen und chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeeengt, mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.2 g (30% der Theorie)

25 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 513/515 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.0 min (Methode A)

15i) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

30 Eine Lösung von 2.20 g (4.29 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 20 mL THF wurde mit einer Lösung von 156 mg (6.50 mmol) LiOH in 5 mL Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 2 M HCl sauer gestellt, der Niederschlag

abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet. Dieser wurde in wenig DCM aufgenommen und chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1 zu DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3) gereinigt.

Ausbeute: 1.3 g (61% der Theorie)

5 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 499/501 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.18 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15k) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-  
 10 diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-  
1,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 7i aus 70 mg (0.14 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-säure und 27 mg (0.16 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

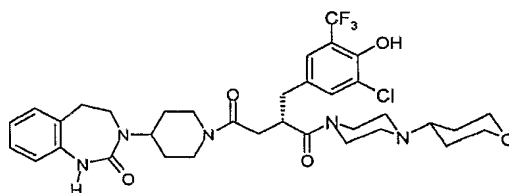
Ausbeute: 40 mg (44% der Theorie)

15 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 651/653 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.6 min (Methode A)

#### Beispiel 16

20 (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



16a) 4-Hydroxy-3-trifluormethyl-benzoesäure  
 25 10.0 g (45.4 mmol) 4-Methoxy-3-trifluormethyl-benzoesäure und 75 g Pyridinium-hydrochlorid wurden gut vermischt und anschließend unter Stickstoffatmosphäre 5 h auf 180°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 1 L 10% Zitronensäure-Lösung gegossen und mit 50 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 L Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das  
 30 Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.



Ausbeute: 11.7 g  
ESI-MS:  $(M-H)^- = 205$   
Retentionszeit (HPLC-MS): 6.1 min (Methode B)

5 16b) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzoesäure

11.7 g des Rohproduktes aus Beispiel 16a wurde in 40 mL AcOH bei 40°C gelöst. Bei dieser Temperatur wurden 5.15 mL (63 mmol) Sulfurylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch nach beendeter Zugabe weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 2.5 mL Sulfurylchlorid zugetropft und das  
10 Reaktionsgemisch 4 h auf 60°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 300 mL Wasser gegossen, mit 200 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 80 mL PE verrührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 20 mL PE gewaschen und getrocknet.

15 Ausbeute: 7.7 g (70% der Theorie über 2 Stufen)  
ESI-MS:  $(M-H)^- = 239/241$  (Cl)  
Retentionszeit (HPLC-MS): 6.5 min (Methode B)

16c) 2-Chlor-4-hydroxymethyl-6-trifluormethyl-phenol

20 Zu einer Lösung von 7.70 g (32.0 mmol) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzoesäure in 100 mL THF wurden 5.76 g (36.0 mmol) CDI zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 40°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde diese Lösung unter Stickstoffatmosphäre vorsichtig so zu einer Lösung von 3.78 g (100 mmol) Natriumborhydrid in 40 mL Wasser gegeben, dass die Temperatur während der Zugabe 30°C nicht überschritt. Nach  
25 beendeter Zugabe wurden weitere 2 h bei RT gerührt, mit 200 mL Wasser verdünnt, mit 50 mL halbkonzentrierter HCl angesäuert, 1 h nachgerührt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.9 g (81% der Theorie)  
30 ESI-MS:  $(M-H)^- = 225/227$  (Cl)  
 $R_f = 0.85$  (Kieselgel, EtOAc)

16d) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluoromethyl-benzaldehyd

Zu einer Lösung von 5.90 g (26.0 mmol) 2-Chlor-4-hydroxymethyl-6-trifluormethyl-phenol in 100 mL DCM wurden 30.0 g (345 mmol) Mangan-(IV)-oxid gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeeengt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 3.0 g (51% der Theorie)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 223/225 (Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.5 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

10 16e) 2-[1-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

Hergestellt analog Beispiel 12b aus 3.0 g (13.4 mmol) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluoromethyl-benzaldehyd und 10.5 g (26.7 mmol) 2-(Triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester. Das erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 1:1 zu EtOAc) gereinigt.

- 15 Ausbeute: 2.5 g (55% der Theorie)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 337/339 (Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.75 (Kieselgel, EtOAc)

- 20 16f) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester  
Hergestellt analog Beispiel 12c aus 2.30 g (6.79 mmol) 2-[1-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester und 100 mg (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat.  
Ausbeute: 1.7 g (74% der Theorie)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 339/341 (Cl)  
25 Retentionszeit (HPLC-MS): 7.1 min (Methode B)

- 30 16g) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester  
Zu einer Mischung aus 1.19 g (4.85 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 1.56 g (4.85 mmol) TBTU, 0.73 mL (5.00 mmol) Triethylamin, in 30 mL DMF wurden 1.65 g (4.84 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac eingeeengt, der Rückstand mit 200 mL EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit 10% Zitronensäure- und gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-

Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 1.8 g (65% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 568/570 (Cl)

5 Retentionszeit (HPLC-MS): 8.1 min (Methode B)

16h) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

10 Zu einer Lösung von 1.80 g (3.17 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 50 mL THF wurde eine Lösung von 115 mg (4.80 mmol) LiOH in 50 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. vom THF befreit, mit 150 mL Wasser verdünnt, die wässrige Phase extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

15 Ausbeute: 1.5 g (85% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 554/556 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 8.2 min (Methode B)

20

16i) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion

25 Hergestellt analog Beispiel 7i aus 70 mg (0.13 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 22 mg (0.13 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

Ausbeute: 56 mg (63% der Theorie)

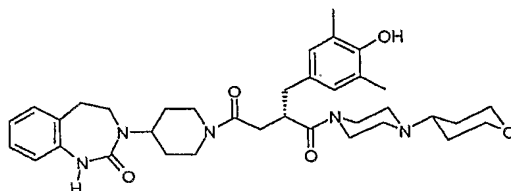
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 706/708 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 6.0 min (Methode B)

30

#### Beispiel 17

(S)-2-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



17a) 4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 60.1 g (400 mmol) 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd in 600 mL Aceton 60.8 g (440 mmol)  $K_2CO_3$  und 52.3 mL (440 mmol) Benzylbromid gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h auf 50°C erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und die Filtrate i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 94.8 g (99% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 241$

$R_f = 0.45$  (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

17b) 2-[1-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

Hergestellt analog Beispiel 12b aus 29.0 g (96.6 mmol) 4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd und 75.8 g (193 mmol) 2-(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanylidene)-bernsteinsäure-1-methylester.

Ausbeute: 5.67 g (17% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 355$

17c) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 5.67 g (16.0 mmol) 2-[1-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester in 40 mL entgastem MeOH und 5.0 mL Triethylamin 100 mg (-)-1,2-Bis((2R,5R)-2,5-diethylphosphorano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat gegeben und das Reaktionsgemisch bei 3447 hPa Wasserstoffdruck 7 h hydriert. Anschließend wurde die Reaktionslösung i.vac. eingengt, der Rückstand in 80 mL 15%  $K_2CO_3$ -Lösung suspendiert, mit 80 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl angesäuert, zweimal mit je 40 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 1.69 g (30% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 355

5 Retentionszeit (HPLC-MS): 9.2 min (Methode B)

17d) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

10 Eine Mischung aus 1.69 g (4.74 mmol) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 1.55 g (4.83 mmol) TBTU, 0.69 g (5.10 mmol) HOBt und 1.34 mL (7.71 mmol) Ethyldiisopropylamin in 40 mL THF und 5 mL DMF wurde 16 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 1.16 g (4.74 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on zum Reaktionsgemisch, das anschließend weitere 2.5 h bei RT gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde mit 40 mL EtOAc versetzt, die organische  
15 Phase zweimal mit je 30 mL halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und einmal mit 40 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Cyc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.43 g (88% der Theorie)

20 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 584

Retentionszeit (HPLC-MS): 10.0 min (Methode B)

17e) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

25 Zu einer Lösung von 2.43 g (4.16 mmol) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 80 mL THF wurde eine Lösung von 200 mg (8.35 mmol) LiOH in 40 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL Wasser auf und säuerte unter Rühren mit 2 M HCl an. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgetrennt und bei 40°C getrocknet.  
30

Ausbeute: 2.41 g (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 570

Retentionszeit (HPLC-MS): 9.0 min (Methode B)

17f) (S)-2-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Eine Suspension von 2.41 g (4.23 mmol) (S)-2-(4-Benzyl-3,5-dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 300 mg 10% Pd/C in 50 mL DCM wurde bei RT und 3447 hPa Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.88 g (93% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 480$

Retentionszeit (HPLC-MS): 6.7 min (Methode B)

17g) (S)-2-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion

Eine Mischung aus 70 mg (0.15 mmol) (S)-2-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 52 mg (0.15 mmol) TBTU und 25  $\mu$ L (0.18 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 25 mg (0.15 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin zum Reaktionsgemisch, das anschließend weitere 16 h bei RT gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

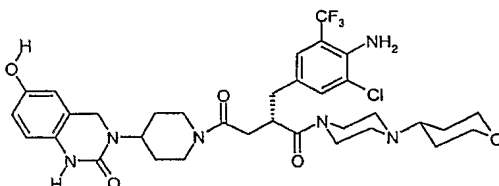
Ausbeute: 37 mg (40% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 632$

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.6 min (Methode B)

Beispiel 18

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



18a) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäuremethylester

- 5 Eine Lösung von 1.37 g (4.04 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 1.42 g (4.40 mmol) TBTU, 0.63 mL (4.50 mmol) Triethylamin und 1.00 g (4.04 mmol) 6-Hydroxy-3-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-on in 10 mL DMF wurde bei RT 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 300 mL gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit 50 mL Wasser
- 10 gewaschen und bei 60°C im Umluftrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 2.30 g (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 569/571 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.6 min (Methode A)

- 15 18b) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure

Zu einer Lösung von 2.30 g (4.04 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäuremethylester in 30 mL THF wurde eine Lösung von 144 mg (6.00 mmol) LiOH in 15 mL

- 20 Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt, der Rückstand mit 50 mL Wasser verdünnt und mit 1 M HCl angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert, mit 10 mL Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 2.20 g (98% der Theorie)

- 25 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 555/557 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode A)

- 18c) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion
- 30

Hergestellt analog Beispiel 8I aus 80.0 mg (0.14 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure und 24.5 mg (0.14 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

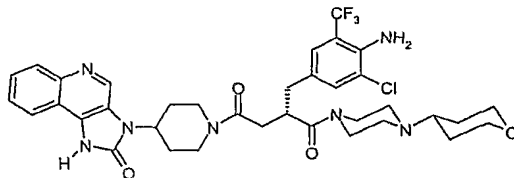
Ausbeute: 56 mg (55% der Theorie)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 707/709$  (CI)

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.8 min (Methode A)

### Beispiel 19

10 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



15 19a) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Eine Mischung aus 3.00 g (8.83 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 3.05 g (9.50 mmol) TBTU und 1.7 mL (9.76 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 2.55 g (9.50 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on zum Reaktionsgemisch, das anschließend über Nacht bei RT gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, die organische Phase mit 10% Zitronensäure- und 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration über Aktivkohle und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

25 Ausbeute: 5.20 g (100% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 590/592$  (CI)

R<sub>f</sub> = 0.66 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

30 19b) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure



Zu einer Lösung von 5.20 g (8.81 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 29 mL THF wurde eine Lösung von 566 mg (13.22 mmol) LiOH·H<sub>2</sub>O in 12 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei RT gerührt. Dieses wurde i.vac.  
 5 eingeeengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt und mit 1 M HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, erneut in EtOAc gelöst, mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert und die wässrige Phase mit 1 M HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.75 g (54% der Theorie)

10 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 576/578 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.09 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

19c) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo-  
[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-  
 15 1,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 7i aus 80 mg (0.14 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 26.0 mg (0.15 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

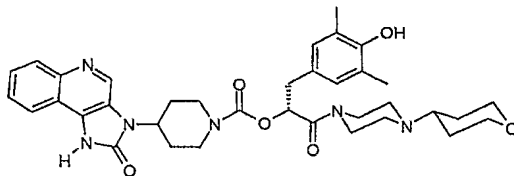
Ausbeute: 38 mg (38% der Theorie)

20 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 728/730 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.3 min (Methode H)

### Beispiel 20

25 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



20a) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-  
 30 benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei RT zu einer Lösung von 0.78 g (6.36 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 100 mL Pyridin 1.28 g (6.36 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 2.00 g (6.36 mmol) (R)-3-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 20 mL Pyridin bei RT zugetropft und das Reaktionsgemisch nach beendeter Zugabe 2 h gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 1.71 g (6.36 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on zum Reaktionsgemisch, welches anschließend 4 h auf 100°C erhitzt wurde. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeeengt, der Rückstand in 200 mL EtOAc und 200 mL halbgesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lösung versetzt, wobei das Produkt als Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.50 g (65% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 609

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.9 min (Methode A)

15

20b) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 2.50 g (4.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 20 mL THF wurde eine Lösung von 250 mg (10.42 mmol) LiOH in 10 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt, der wässrige Rückstand mit 2 M HCL angesäuert und mit EtOAc/DCM (2:1) versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.

25 Ausbeute: 1.84 g (75% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 595

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.6 min (Methode A)

30

20c) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester

Eine Suspension von 1.80 g (3.03 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester und 300 mg 10% Pd/C in 30 mL THF und 30 mL MeOH wurde bei 3000 hPa Wasserstoffdruck und RT 48 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat

eingengt und der Rückstand via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 0.25 g (16% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 505$

5 Retentionszeit (HPLC-MS): 2.6 min (Methode A)

20d) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

10 Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester, 53 mg (0.16 mmol) TBTU und 26  $\mu$ L (0.19 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde bei RT 15 min gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 28 mg (0.16 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin und die Reaktionslösung wurde 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne  
15 weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 42 mg (43 % der Theorie)

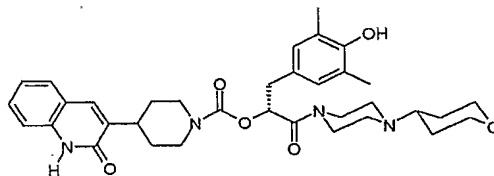
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 657$

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.9 min (Methode C)

20

#### Beispiel 21

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



25

21a) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60°C Badtemperatur innerhalb 10 min zu 20 mL  
30 Pyridin 0.91 g (4.38 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 10 mL THF zu-

dosiert, 10 min gerührt, dann wurden 1.38 g (4.38 mmol) (*R*)-3-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 40 mL Pyridin zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1.00 g (4.38 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1*H*-chinolin-2-on versetzt und 4 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeeengt und der Rückstand via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt, der Niederschlag abgesaugt, dieser mit 20 mL Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 0.62 g (25 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 569

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.1 min (Methode A)

21b) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 600 mg (1.06 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 30 mL THF wurde eine Lösung von 38 mg (1.60 mmol) LiOH in 50 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt, der wässrige Rückstand mit 50 mL Wasser verdünnt und mit 1 M HCL angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit 10 mL Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 600 mg (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 555

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.3 min (Methode A)

21c) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Eine Suspension von 600 mg (1.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 250 mg 10% Pd/C in 50 mL Isopropanol wurde bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck 2 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 50 mL Diethylether verrieben, abgesaugt, mit 20 mL Diethylether gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 430 mg (86% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 465$   
 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.4 min (Methode A)

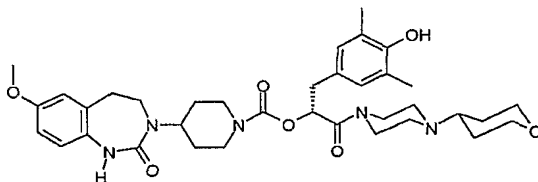
21d) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-  
dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 8l aus 80.0 mg (0.17 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 29.2 mg (0.17 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin, wobei das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt wurde.

Ausbeute: 52 mg (49% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 617$   
 Retentionszeit (HPLC-MS): 3.0 min (Methode A)

#### Beispiel 22

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester



22a) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-  
säure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 21a aus 1.41 g (3.63 mmol) (R)-3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester, 0.75 g (3.63 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und 1.00 g (3.63 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on.

Ausbeute: 0.65 g (29% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 616$   
 Retentionszeit (HPLC-MS): 5.1 min (Methode A)

22b) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 21b aus 0.65 g (1.06 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester und 38.4 mg (1.60 mmol) LiOH.

Ausbeute: 0.64 g (100% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 602$

Retentionszeit (HPLC-MS): 4.5 min (Methode A)

22c) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 21c aus 0.64 g (1.06 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethyl ester und 100 mg 10% Pd/C.

Ausbeute: 0.50 g (92% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 512$

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.5 min (Methode A)

22d) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 8l aus 80.0 mg (0.17 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 29.0 mg (0.17 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin, wobei das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt wurde.

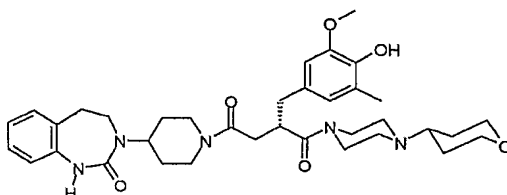
Ausbeute: 78 mg (75% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 664$

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.9 min (Methode A)

Beispiel 23

(S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion



23a) 2-[1-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

5 Hergestellt analog Beispiel 12b aus 9.80 g (38.2 mmol) 4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzaldehyd (Beispiel 9c) und 45.0 g (115 mmol) 2-(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester.

Ausbeute: 13.6 g (96% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC-MS): 12.5 min (Methode D)

10

23b) (S)-2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Hergestellt analog Beispiel 12c aus 6.15 g (16.6 mmol) 2-[1-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl)-meth-(Z)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester, wobei als Katalysator 82 mg (0.17 mmol) Bis-(1,5-cyclooctadien)dirhodium(I)dichlorid und als Ligand 92 mg (0.17 mmol) (2S,4S)-4-Diphenylphosphanyl-2-[(diphenylphosphanyl)-methyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester eingesetzt wurde.

15

Ausbeute: 5.8 g (94% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 373

Retentionszeit (HPLC-MS): 12.1 min (Methode D)

20

23c) (S)-2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 12d aus 5.80 g (15.6 mmol) (S)-2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 4.20 g (17.13 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, wobei zur Kupplung 3.43 g (17.9 mmol) (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimid und 2.38 g (19.5 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin und als Lösungsmittel 130 mL Acetonitril und 50 mL THF verwendet wurden.

25

Ausbeute: 7.8 g (84% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 600

30 Retentionszeit (HPLC-MS): 13.2 min (Methode D)

23d) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 7g aus 7.83 g (13.1 mmol) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester und 1.25 g (52.2 mmol) LiOH.

Ausbeute: 7.6 g (99% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 586$

Retentionszeit (HPLC-MS): 11.7 min (Methode D)

23e) (S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Eine Suspension von 7.60 g (12.98 mmol) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.76 g 10% Pd/C in 2 mL Triethylamin und 150 mL MeOH wurde bei RT und 2620 hPa Wasserstoffdruck 16 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 0.38 g 10% Pd/C zugegeben und erneut 3 h bei RT hydriert. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingedampft. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.2 g (81% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 496$

Retentionszeit (HPLC-MS): 7.7 min (Methode D)

23f) (S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 7i aus 100 mg (0.20 mmol) (S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 58.9 mg (0.24 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Bis-hydrochlorid-Salz), wobei als Kupplungsreagenz 84.4 mg (0.22 mmol) HATU und als Base 111  $\mu$ L (0.65 mmol) Ethyldiisopropylamin verwendet wurde.

Ausbeute: 91 mg (56% der Theorie)

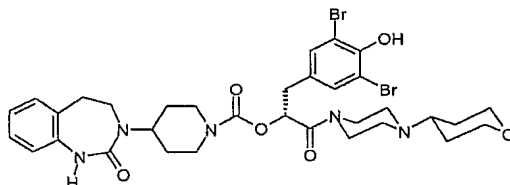
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 648$

$R_f = 0.70$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:2)



Beispiel 24

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-  
 5 dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

24a) (*Z,E*)-3-(4-Acetoxy-3,5-dibrom-phenyl)-2-acetyl-amino-acrylsäure

Hergestellt analog Beispiel 9d aus 30.0 g (107 mmol) 3,5-Dibrom-4-hydroxy-benzaldehyd  
 10 und 18.8 g (161 mmol) *N*-Acetyl-glycin. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel das  
 Produkt aus, welches filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde.

Ausbeute: 35.7 g (79% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 420/422/424$  (2 Br)

$R_f = 0.20$  (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

15

24b) 3-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)-2-oxo-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 35.7 g (84.8 mmol) (*Z,E*)-3-(4-Acetoxy-3,5-dibrom-  
 phenyl)-2-acetyl-amino-acrylsäure und 325 mL 4 M HCl, wobei als Lösungsmittel 290 mL  
 NMP verwendet wurde.

20 Ausbeute: 20.5 g (72% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 335/337/339$  (2 Br)

$R_f = 0.35$  (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

24c) (*R*)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

25 Hergestellt analog Beispiel 7d aus 14.5 g (42.9 mmol) 3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-  
 2-oxo-propionsäure und 30.9 g (96.3 mmol) (*1R*)-*B*-Chlordiisopinocampheylboran.

Ausbeute: 12.7 g (87% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 337/339/341$  (2 Br)

$R_f = 0.4$  (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

30

Retentionszeit (HPLC-MS): 6.4 min (Methode G)

24d) (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 7e aus 14.0 g (34.8 mmol) (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure, wobei methanolische HCl (6 M) verwendet wurde.

- 5 Ausbeute: 7.0 g (57% der Theorie)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 351/353/355 (2 Br)  
Retentionszeit (HPLC-MS): 9.8 min (Methode G)

24e) (R)-3-[3,5-Dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-propionsäuremethylester

- 10 Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 6.78 g (19.2 mmol) (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 100 mL Acetonitril 11.1 g (76.6 mmol) 40% KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gegeben und die resultierende Suspension für einige min bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 4.07 mL (23.0 mmol) (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan in 20 mL Acetonitril zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Man filtrierte über Celite, engte das Lösungsmittel i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, n-Hexan/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 5.49 g (59% der Theorie)  
R<sub>f</sub> = 0.45 (Kieselgel, n-Hexan/EtOAc 1:1)

20

24f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3,5-dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxy-carbonyl-ethylester

- 25 Hergestellt analog Beispiel 7f aus 4.63 g (9.56 mmol) (R)-3-[3,5-Dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 2.35 g (9.56 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, wobei 1.23 g (10.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin als Base und Acetonitril als Lösungsmittel verwendet wurde.

- Ausbeute: 4.35 g (69% der Theorie)  
30 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 754/756/758 (2 Br)  
Retentionszeit (HPLC): 29.2 min (Methode G)

24g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 4.30 g (5.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3,5-dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxy-carbonyl-ethylester in 40 mL THF und 40 mL MeOH 5.46 mL methanolische H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 M) gegeben und die Reaktionslösung 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 624/626/628 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 17.3 min (Methode G)

10

24h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester (Rohprodukt aus Beispiel 24g) in 80 mL THF wurde eine Lösung von 0.51 g (21.3 mmol) LiOH gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man zog i.vac. das THF ab, wusch die wässrige Phase mit EtOAc, säuerte mit 10% HCl an und extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden i.vac. eingeeengt, in Diethylether suspendiert, filtriert, der Rückstand getrocknet und anschliessend chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1) gereinigt.

20

Ausbeute: 3.5 g (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 610/612/614 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 14.1 min (Methode G)

25 24i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 8I aus 100 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester und 30.6 mg (0.18 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin, wobei das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt wurde.

30

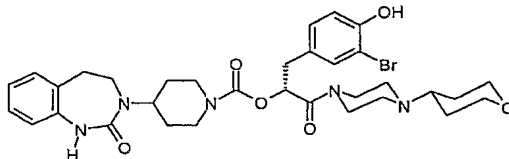
Ausbeute: 72 mg (58% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 762/764/766 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC-MS): 3.0 min (Methode A)

Beispiel 25

- 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

25a) (*Z,E*)-3-(4-Acetoxy-3-brom-phenyl)-2-acetyl-amino-acrylsäure

- Hergestellt analog Beispiel 9d aus 75.0 g (366 mmol) 3-Brom-4-hydroxy-benzaldehyd und 64.2 g (548 mmol) *N*-Acetylglycin. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel das Produkt aus, welches filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde.

Ausbeute: 69.8 g (56% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 7.6 min (Methode G)

- 25b) 3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 24b aus 69.7 g (204 mmol) (*Z,E*)-3-(4-Acetoxy-3-brom-phenyl)-2-acetyl-amino-acrylsäure und 750 mL 4 M HCl.

Ausbeute: 45.8 g (87% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 7.8 min (Methode G)

20

25c) (*R*)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 7d aus 45.0 g (174 mmol) 3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 114.2 g (356 mmol) (*1R*)-*B*-Chlordiisopinocampheylboran.

Ausbeute: 53.7 g (89% der Theorie)

- 25 Retentionszeit (HPLC): 4.0 min (Methode G)

25d) (*R*)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

- Zu einer Lösung von 53.6 g (154 mmol) (*R*)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 250 mL MeOH wurden 2.5 mL konzentrierte Schwefelsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 250 mL EtOAc auf, wusch die organische Phase zweimal mit je 100 mL gesättigter

30

NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

Retentionszeit (HPLC): 6.8 min (Methode G)

5

25e) (R)-3-[3-Brom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-propion-säuremethylester

Zu einer Lösung von 10.2 g (34.6 mmol) (R)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 100 mL DCM wurden 6.7 mL (39.1 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und das Reaktionsgemisch im Eisbad gekühlt. Dann erfolgte die Zugabe einer Lösung von 7.9 mL (44.6 mmol) (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan in 20 mL DCM. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt und dann zur Vervollständigung der Reaktion mit weiteren 0.67 mL Ethyldiisopropylamin und 0.8 mL (4.5 mmol) (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 75:25) gereinigt.

Ausbeute: 9.6 g (68% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 15.1 min (Methode D)

20

25f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3-brom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4.55 g (11.2 mmol) (R)-3-[3-Brom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-propionsäure-methylester und 2.75 g (11.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on.

Ausbeute: 5.46 g (72% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 16.5 min (Methode D)

30 25g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3-brom-4-hydroxy-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 24g aus 5.40 g (7.98 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3-brom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxy-

methoxy)-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethyl ester und 7.7 mL (4.2 mmol) methanolische Schwefelsäure (0.5 M). Das Rohprodukt (5.44 g) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

Retentionszeit (HPLC): 9.9 min (Methode D)

5

25h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-hydroxy-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 5.44 g des Rohproduktes aus Beispiel 25g in 80 mL THF wurde eine Lösung von 0.84 g (34.1 mmol) LiOH in 20 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt, die wässrige Phase mit EtOAc gewaschen, mit 10% HCl angesäuert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 90 mL Diethylether verrieben, filtriert, der Feststoff mit Diethylether gewaschen und bei 45°C getrocknet.

10

Ausbeute: 4.10 g (89% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 8.2 min (Methode D)

25i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl-ester

20

Hergestellt analog Beispiel 7i aus 100 mg (0.19 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-hydroxy-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 35.1 mg (0.21 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

25

Ausbeute: 58 mg (45% der Theorie)

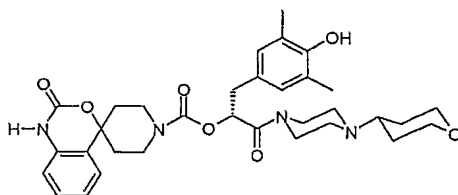
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 684/686 (Br)

Retentionszeit (HPLC-MS): 2.4 min (Methode A)

Beispiel 26

30

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



26a) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

5 Hergestellt analog Beispiel 2g aus 2.00 g (6.36 mmol) (R)-3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 1.63 g (6.40 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on. Die Hydrolyse des Methylesters wurde mit 310 mg (12.95 mmol) LiOH durchgeführt.

Ausbeute: 1.00 g (29% der Theorie)

10 ESI-MS:  $(M+NH_4)^+ = 562$

$R_f = 0.12$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

26b) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

15 Hergestellt analog Beispiel 8I aus 200 mg (0.37 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 70.0 mg (0.41 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazin.

Ausbeute: 130 mg (51% der Theorie)

20 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 697$

$R_f = 0.42$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

26c) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

25 Eine Suspension von 120 mg (0.17 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 20 mg 10% Pd/C in 20 mL MeOH wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck 7.5 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt

und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben, abgesaugt und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 95 mg (91% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 607$

5  $R_f = 0.41$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

10

#### Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

15 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker 20.0 mg

Hartgelatinekapseln 50.0 mg

20 71.0 mg

#### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in

25 Hartgelatinekapseln abgefüllt.

#### Beispiel II

Inhalationslösung für RespiMat® mit 1 mg Wirkstoff

30

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Benzalkoniumchlorid 0.002 mg



Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

- 5 Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Resimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

- 10 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
15 Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

- 20 Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

25

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
30 Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
10 Dinatriumedetat	0.05	mg
Wasser gereinigt ad	0.1	ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes

15 Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

20

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5	mg
Glucose	250	mg
Human-Serum-Albumin	10	mg
25 Glykofurol	250	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5	ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-

30 Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg
5	Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
	Natriumchlorid	180 mg
	Human-Serum-Albumin	50 mg
	Polysorbat 80	20 mg
10	Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

- Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

- 20 Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
25	Human-Serum-Albumin	20 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

- Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
--------------------------	-------

Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

- 5 Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

- 10 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Lactose	120 mg
15	Maisstärke	40 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
	Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

- 20 Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

- 25 Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
30	Maisstärke	80 mg
	Kieselsäure, hochdispers	5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

5 Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

10	Wirksubstanz	50 mg
	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

- Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett
- 15 homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

20

Zusammensetzung:

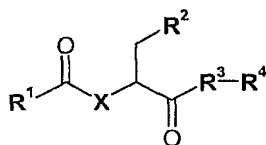
	Wirksubstanz	10 mg
	Mannitol	50 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
25	Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

- Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-
- 30 Begasung in Ampullen abfüllen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel I



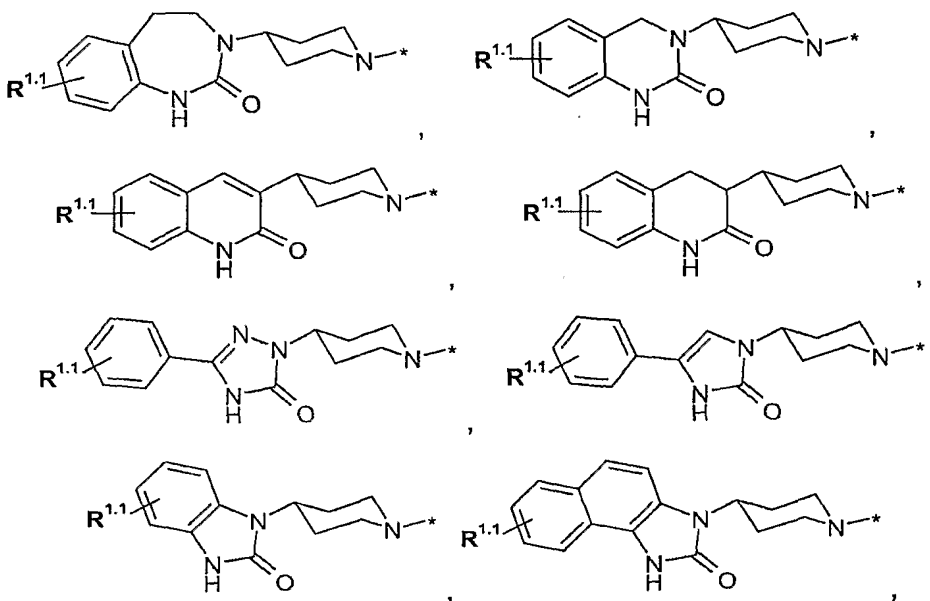
5

in der

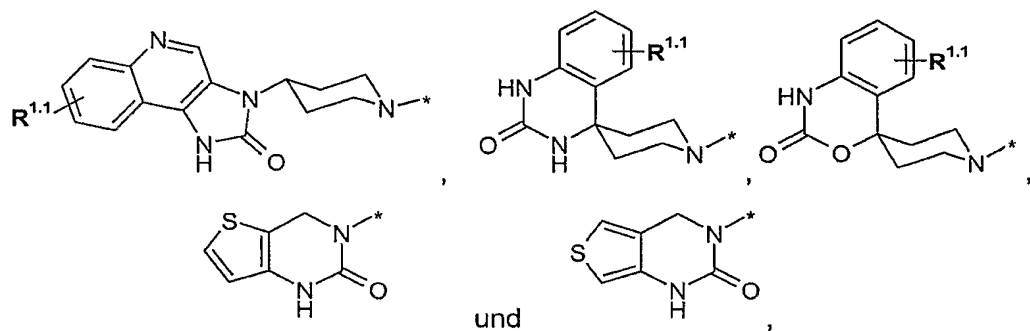
X CH<sub>2</sub>, NH, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-N, O oder S darstellt,

10

R<sup>1</sup> eine Gruppe ausgewählt aus



15



worin

5

$R^{1.1}$  H, Halogen, HO-,  $F_3C$ - oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-O- darstellt,

$R^2$  eine Gruppe der allgemeinen Formeln II



10

worin

$R^{2.1}$  H, Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl-O-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $F_3C$ -,

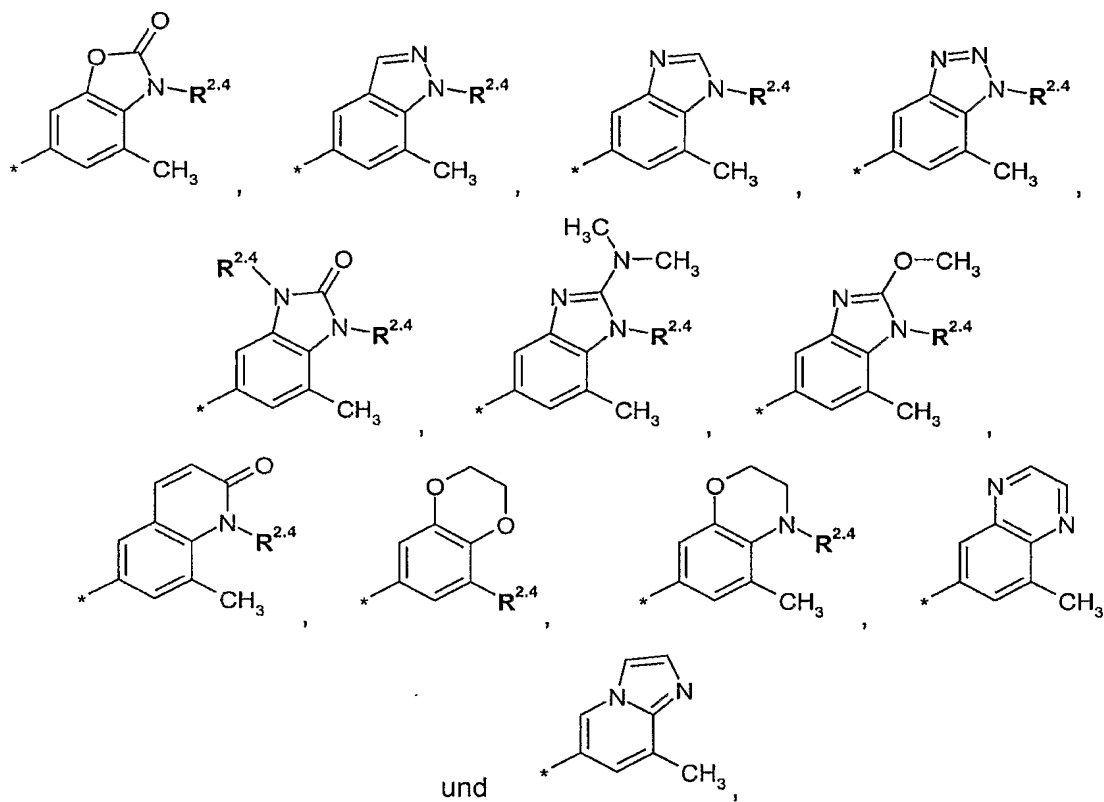
15

$R^{2.2}$  H,  $H_2N$ -, HO-,  $H_3C$ -O-, H-C(O)-O- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl-C(O)-O-,

$R^{2.3}$  H, Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $F_3C$ - darstellt, oder

20

$R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

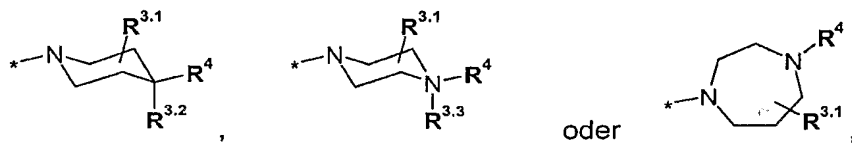


5

worin

$R^{2.4}$  H oder  $H_3C$ - darstellt,

10  $R^3$  eine Gruppe der allgemeinen Formeln III



worin

15

$R^{3.1}$  H,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R^{3.1.1}$ -(O)C-,

$R^{3.1.1}$  HO- oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-O-,



$R^{3.2}$  H oder  $C_{1-3}$ -Alkyl- und

$R^{3.3}$  ein freies Elektronenpaar oder das Sauerstoffatom darstellt,

5

$R^4$  eine gegebenenfalls durch  $R^{4.1}$  substituierte 4- bis 7-gliedrige Oxicycloalkylgruppe und

$R^{4.1}$  NC-, HO-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl-O- darstellt,

10

bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren

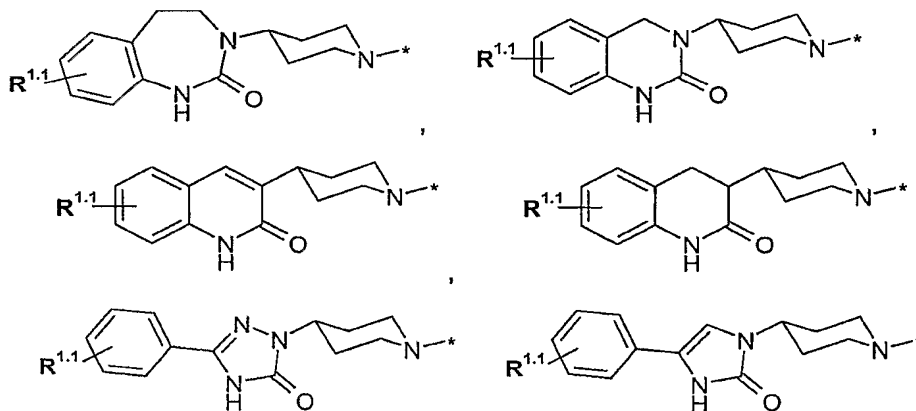
15 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

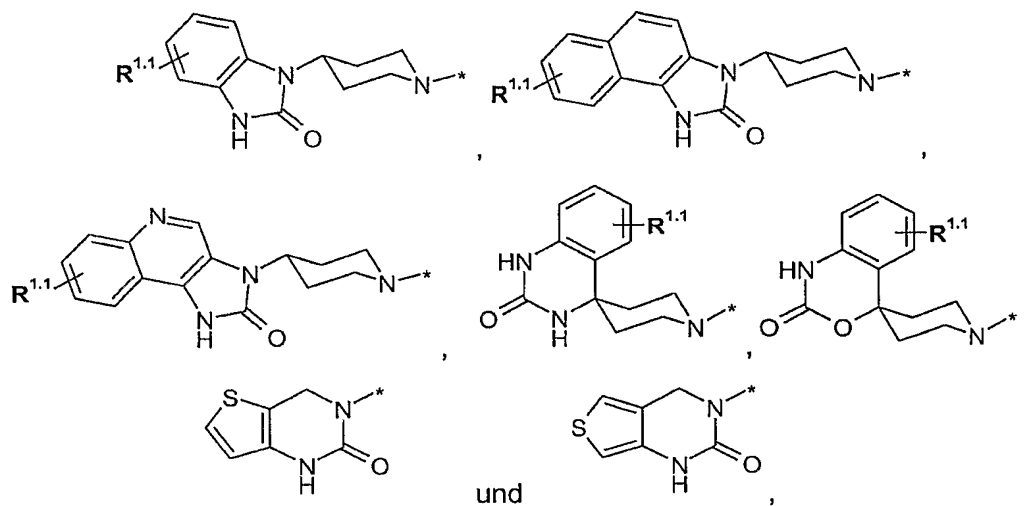
X  $CH_2$ , NH oder O,

20

$R^1$  eine Gruppe ausgewählt aus



25



5 worin

$R^{1.1}$  H, Cl, Br, HO-,  $F_3C$ - oder  $H_3C-O$ - darstellt,

10  $R^2$  eine Gruppe der allgemeinen Formeln II



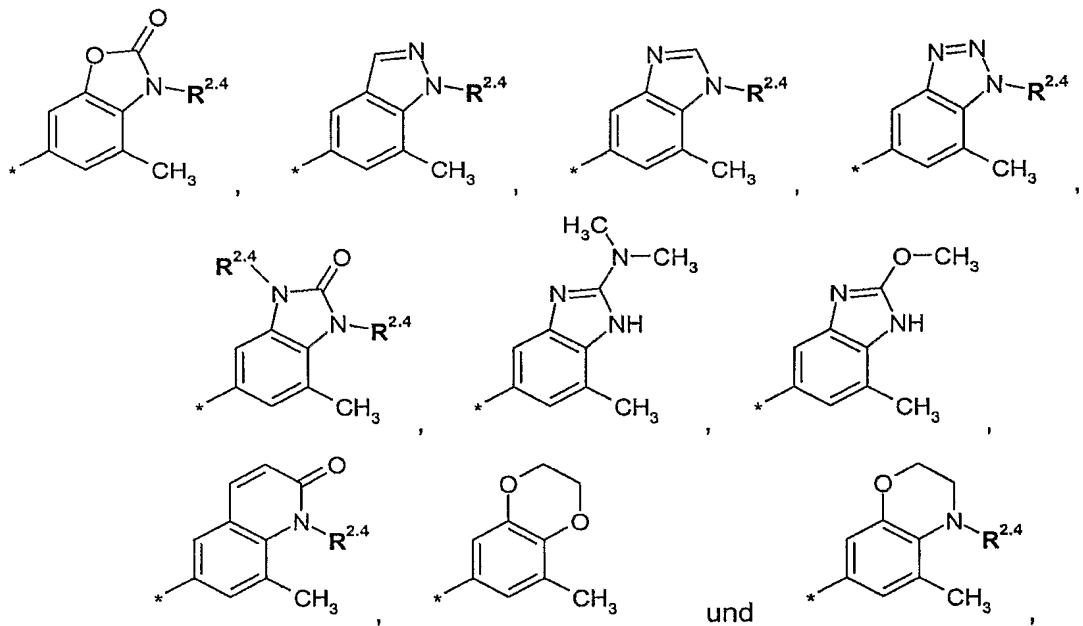
worin

15  $R^{2.1}$  H, Cl, Br,  $H_3C-O$ -,  $H_3C$ -,  $F_3C$ - oder  $H_3C-H_2C$ -,

$R^{2.2}$   $H_2N$ -, HO-,  $H_3C-O$ -,  $H-C(O)-O$ - oder  $H_3C-C(O)-O$ -,

$R^{2.3}$  H, Cl, Br,  $H_3C$ - oder  $F_3C$ - darstellt, oder

20  $R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

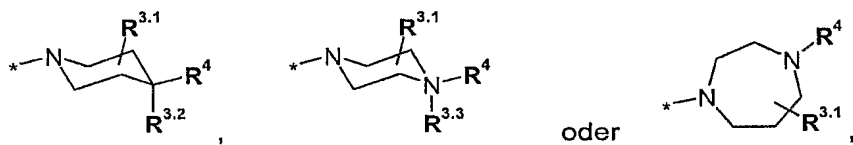


5    worin

$R^{2.4}$     H oder  $H_3C$ - darstellt,

$R^3$     eine Gruppe der allgemeinen Formeln III

10



worin

15     $R^{3.1}$     H oder  $H_3C$ -,

$R^{3.2}$     H oder  $H_3C$ - und

$R^{3.3}$     ein freies Elektronenpaar oder das Sauerstoffatom darstellt,

20

$R^4$  eine gegebenenfalls durch  $R^{4.1}$  substituierte 4- bis 7-gliedrige Oxicycloalkylgruppe und

$R^{4.1}$  HO- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl- darstellt,

5

bedeuten,

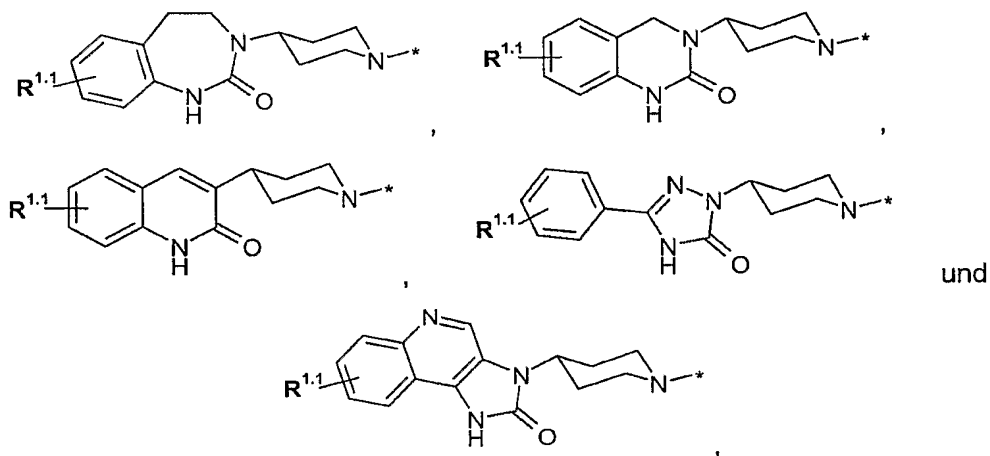
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren  
10 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$X$   $CH_2$ , NH oder O,

15

$R^1$  eine Gruppe ausgewählt aus



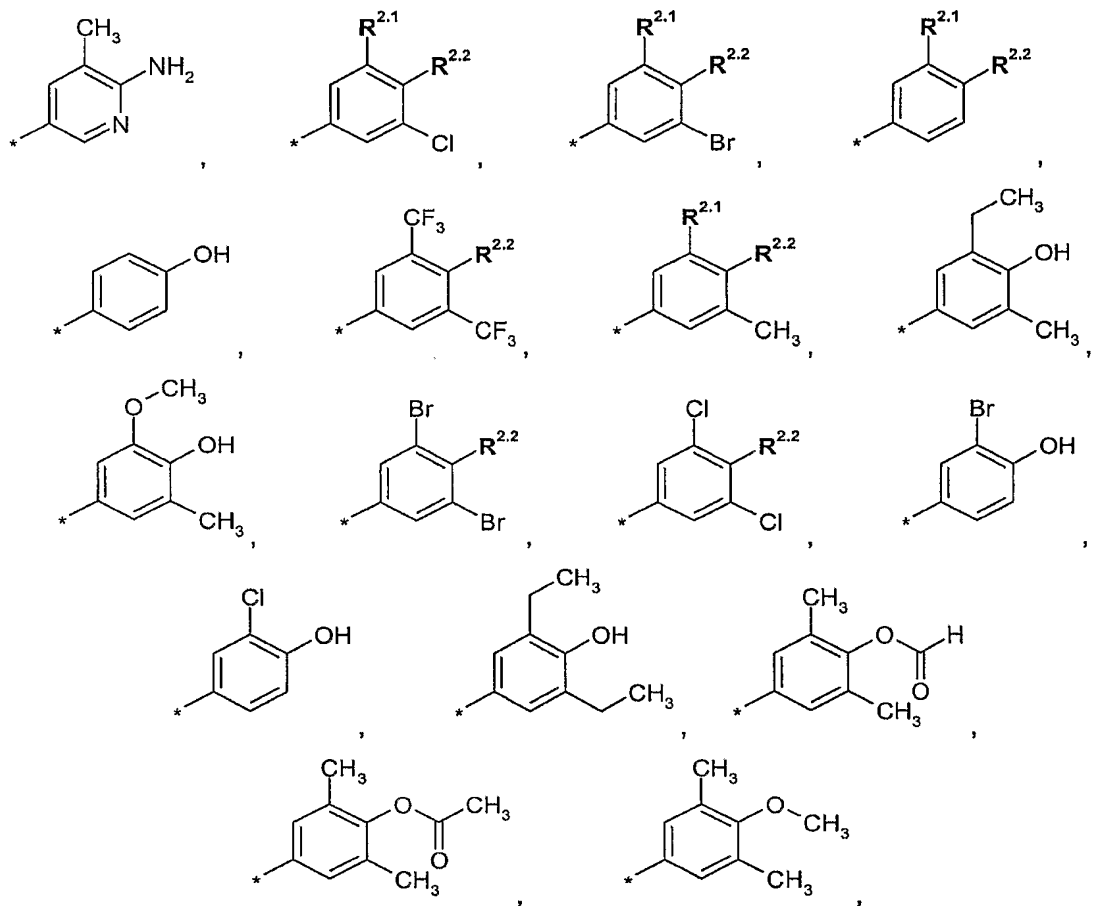
20

worin

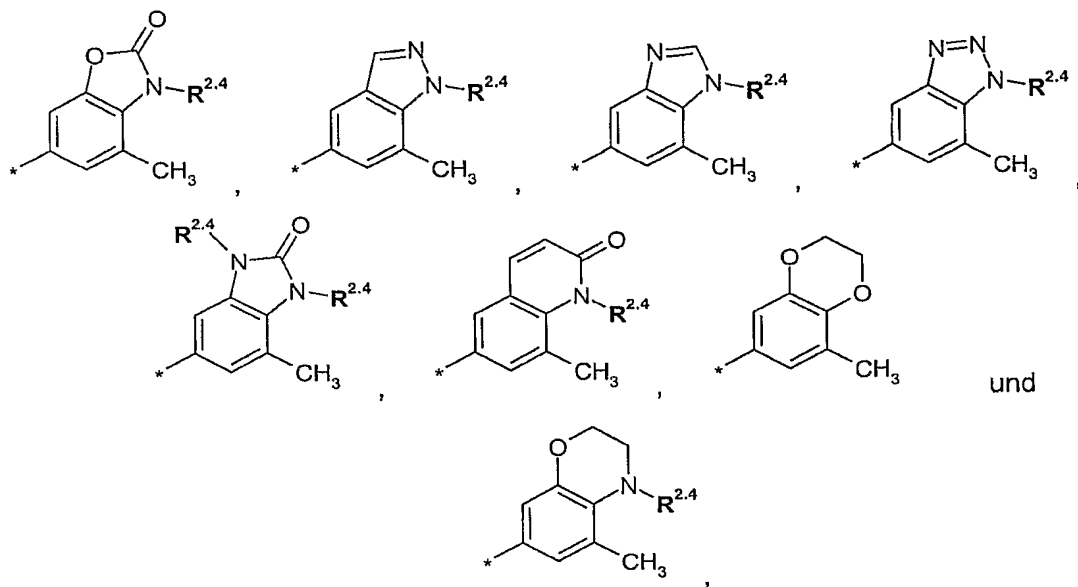
$R^{1.1}$  H oder  $H_3C-O-$  darstellt,

25

$R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

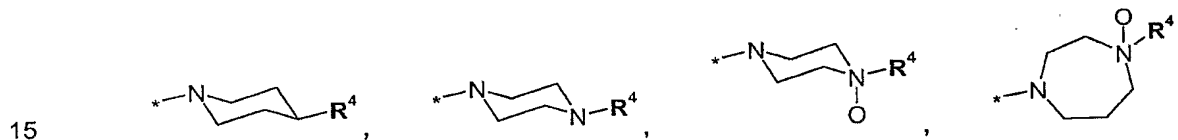


5



5 worin

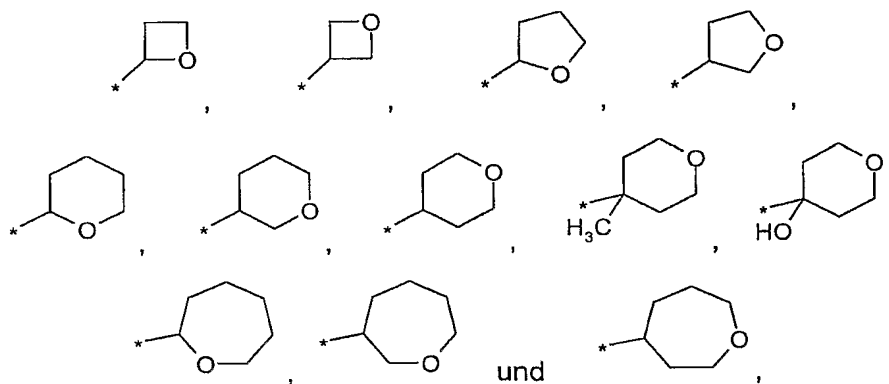
- $\text{R}^{2.1}$  H<sub>3</sub>C- oder F<sub>3</sub>C-,  
 $\text{R}^{2.2}$  H<sub>2</sub>N- oder HO-,  
 $\text{R}^{2.4}$  H oder H<sub>3</sub>C- darstellt,  
 $\text{R}^3$  eine Gruppe ausgewählt aus



und

$\text{R}^4$  eine Gruppe ausgewählt aus

20



5 bedeuten,

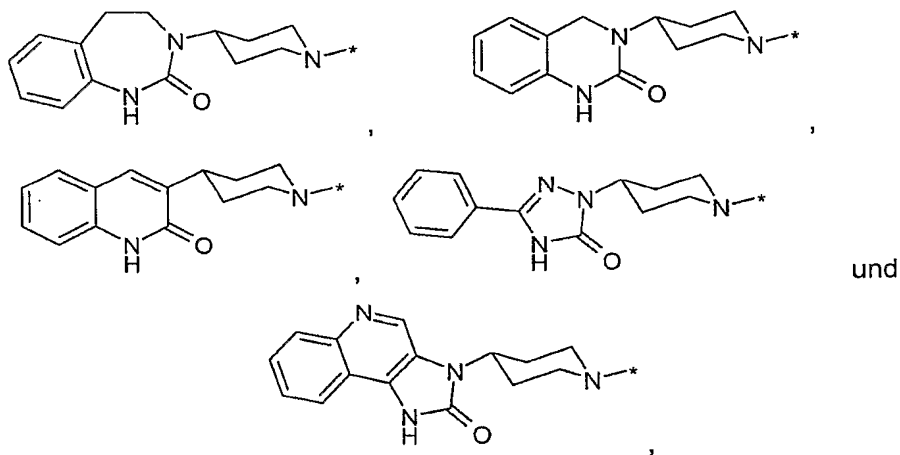
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

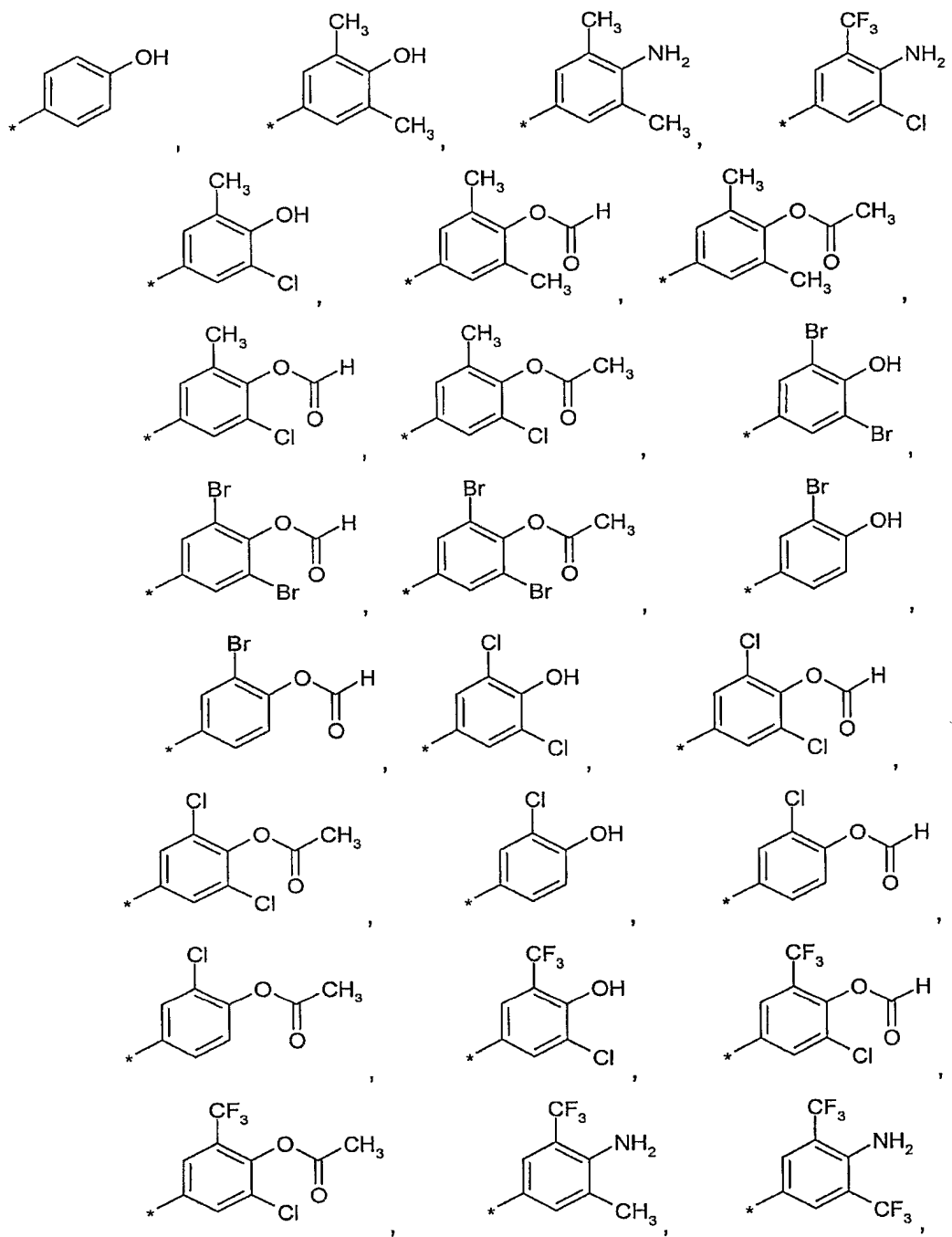
$R^1$  eine Gruppe ausgewählt aus

15

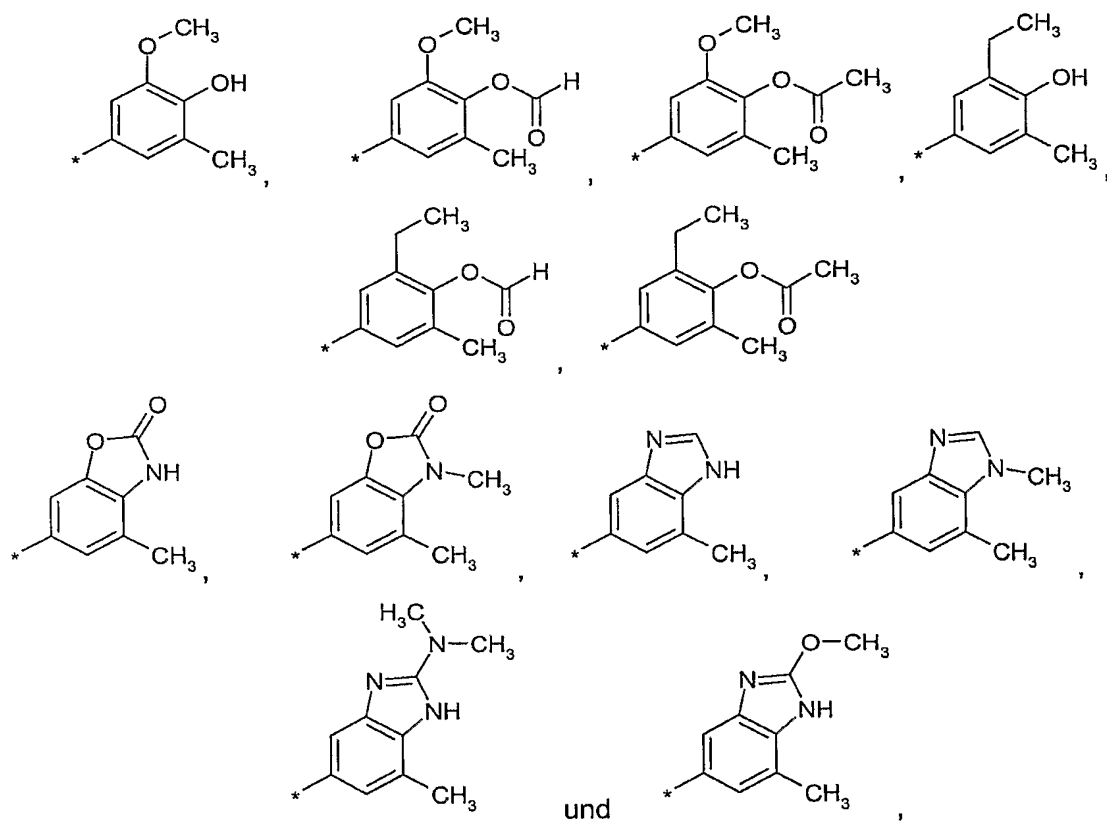


$R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus

20

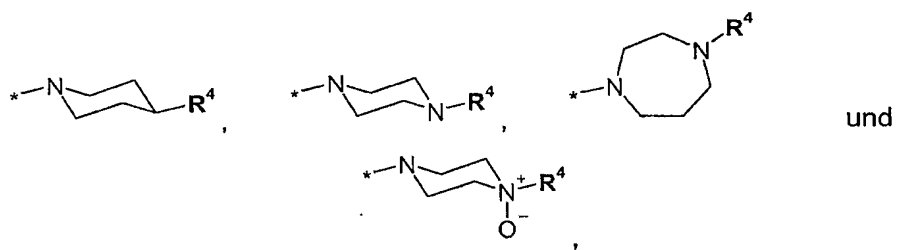






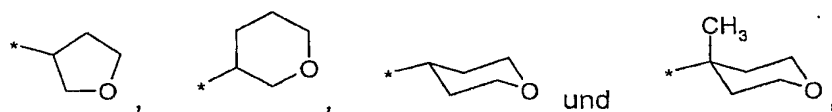
5

$R^3$  eine Gruppe ausgewählt aus



10

$R^4$  eine Gruppe ausgewählt aus

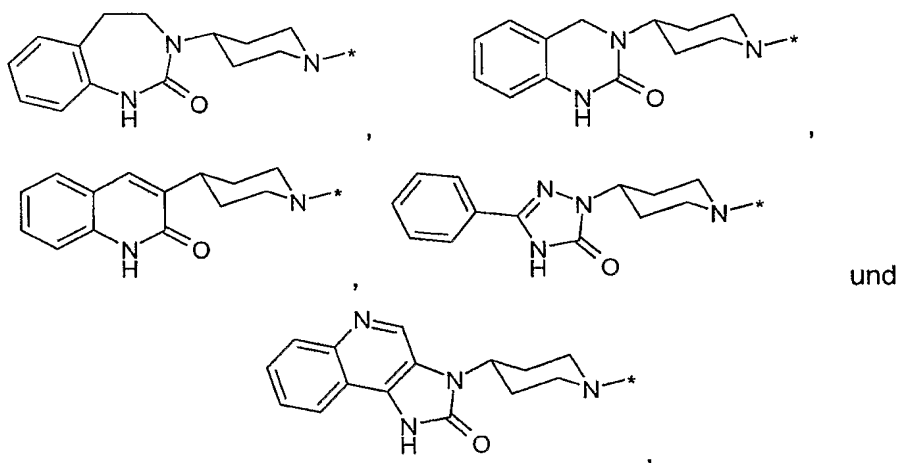


bedeuten,

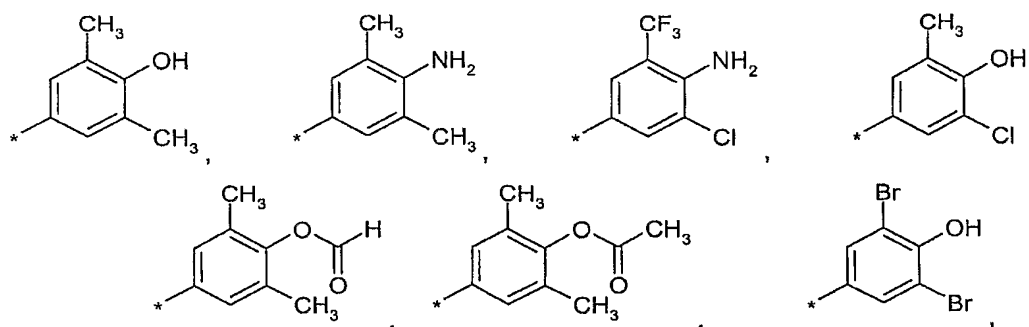
- deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren
- 5 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

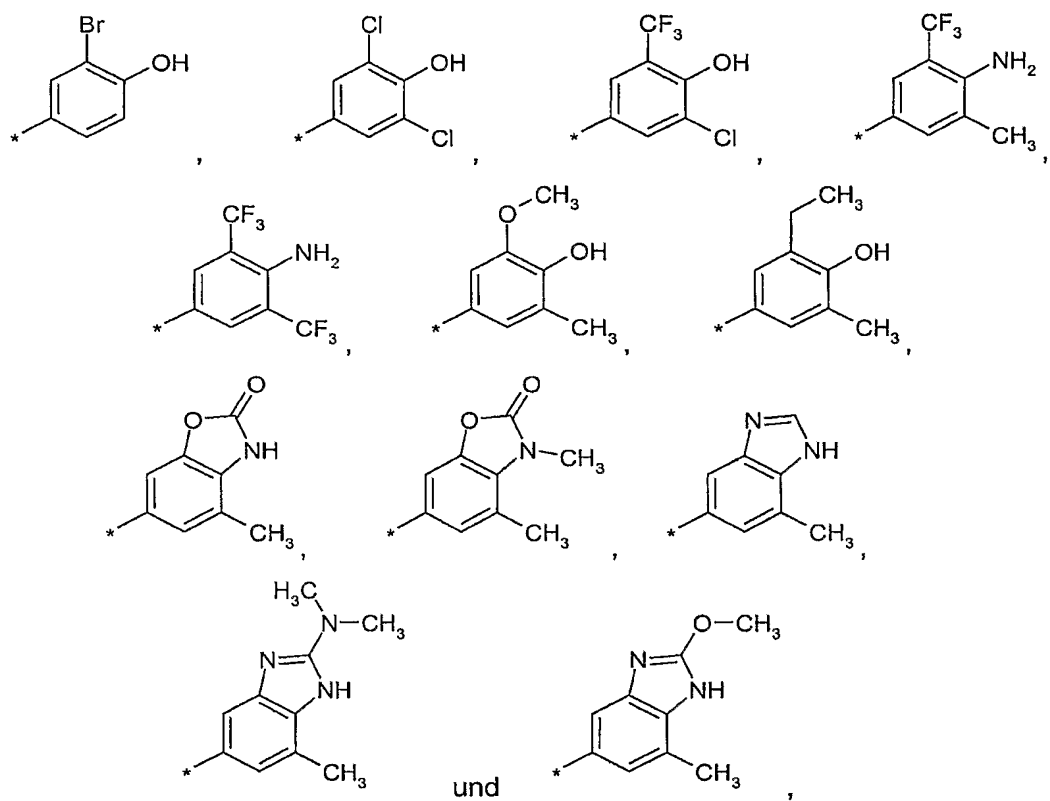
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

10  $R^1$  eine Gruppe ausgewählt aus



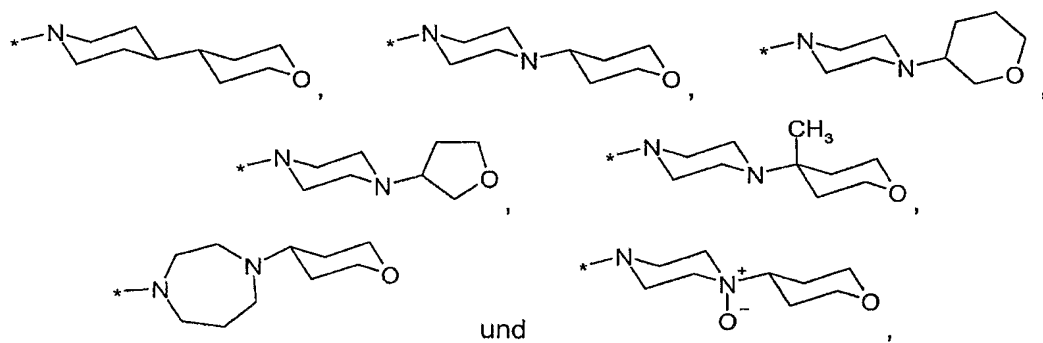
15  $R^2$  eine Gruppe ausgewählt aus





5

$R^3$ - $R^4$  zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



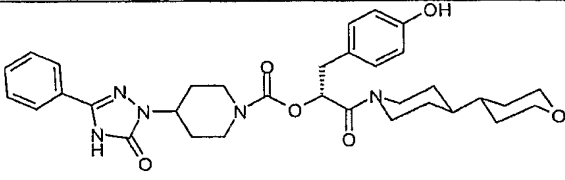
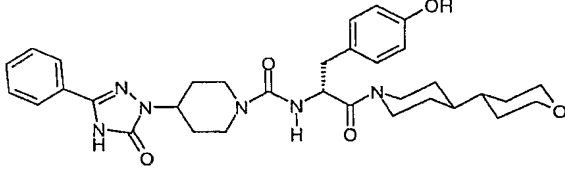
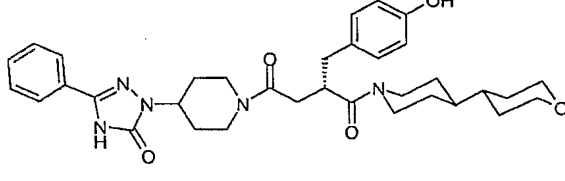
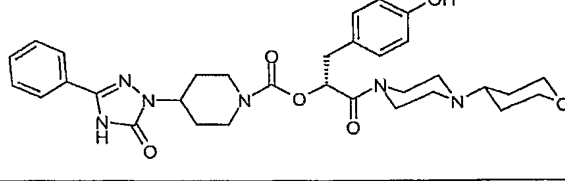
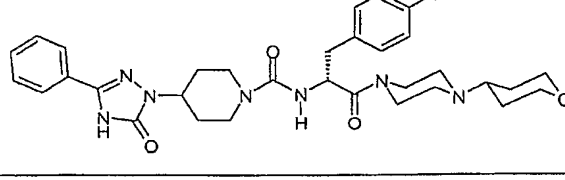
10

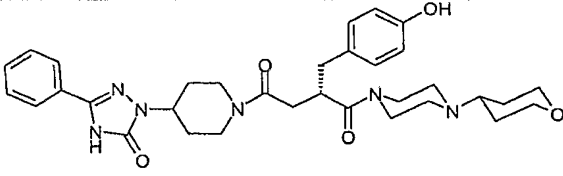
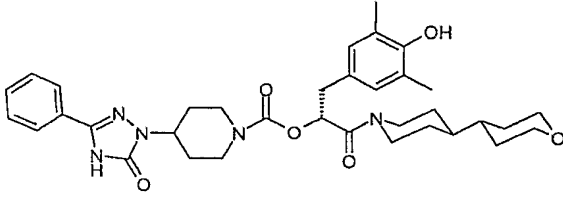
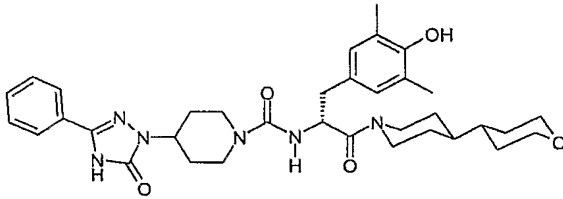
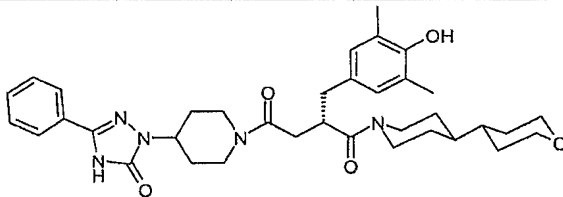
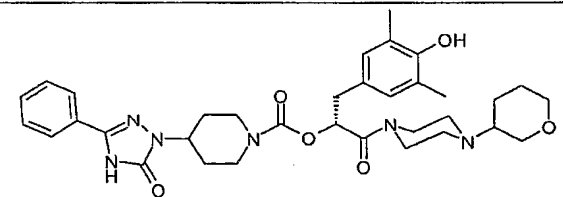
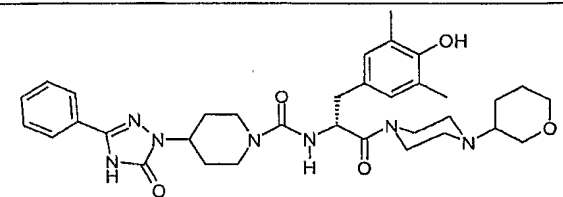
und

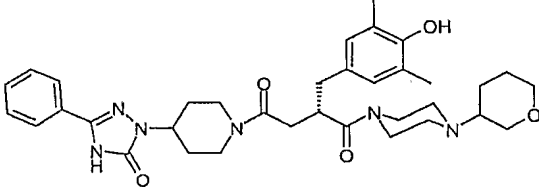
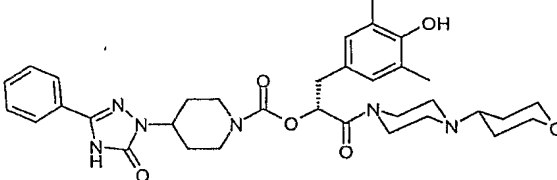
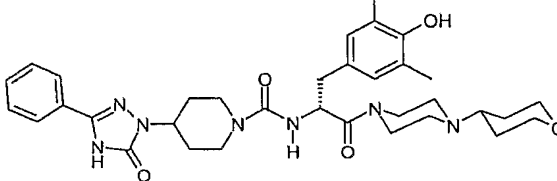
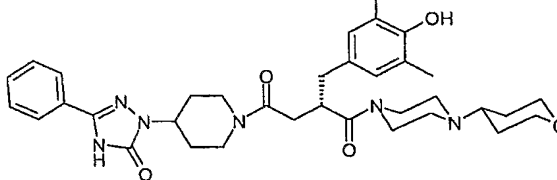
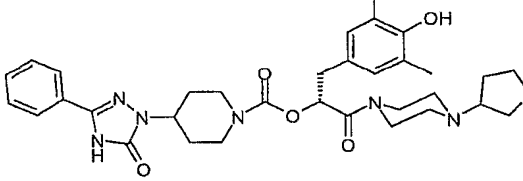
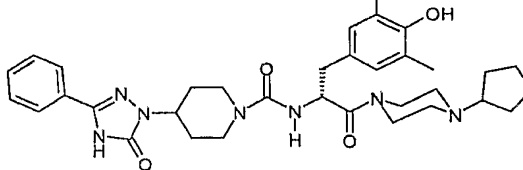
bedeuten,

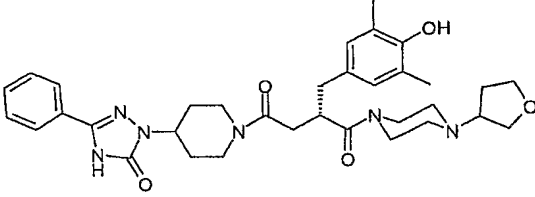
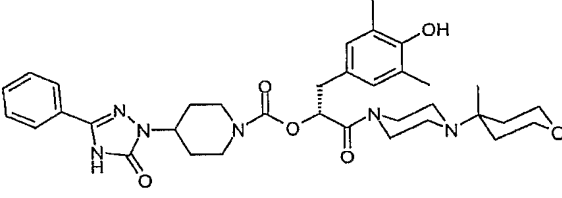
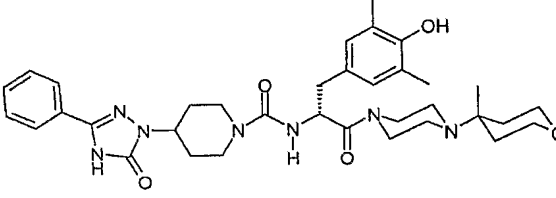
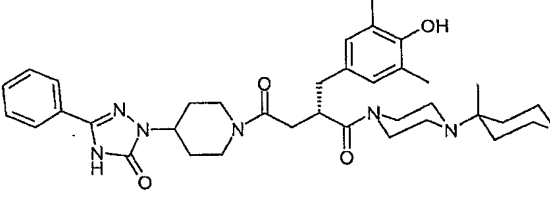
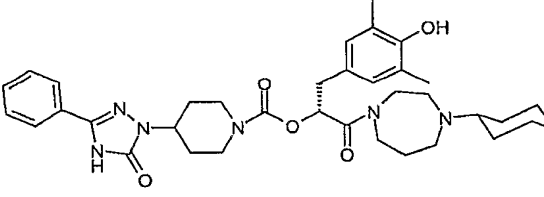
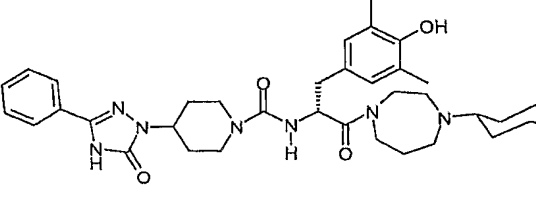
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

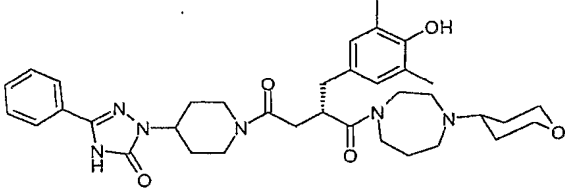
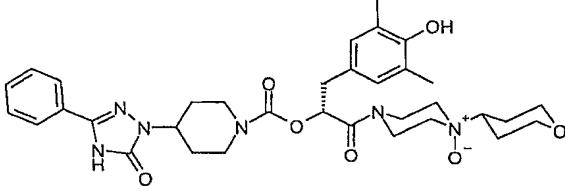
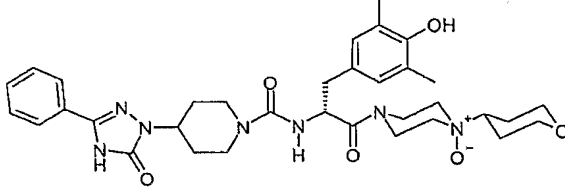
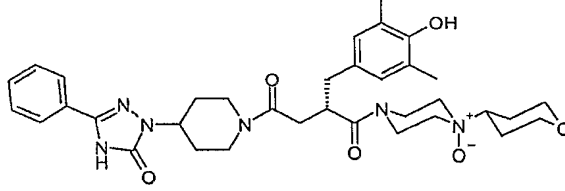
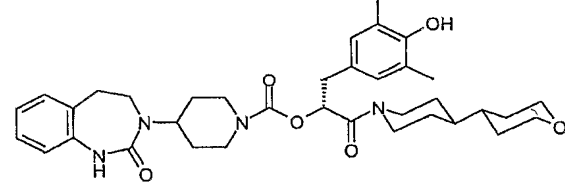
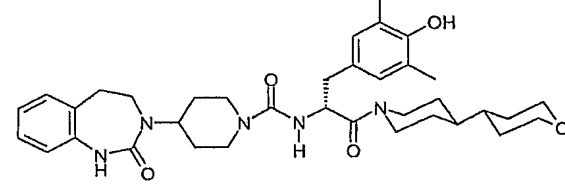
- 5 6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

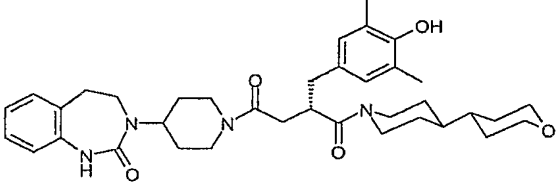
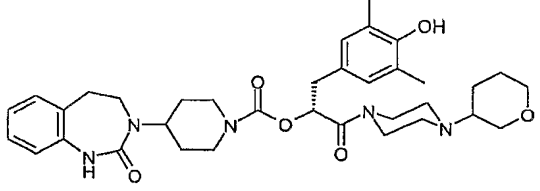
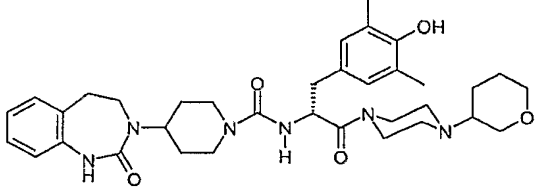
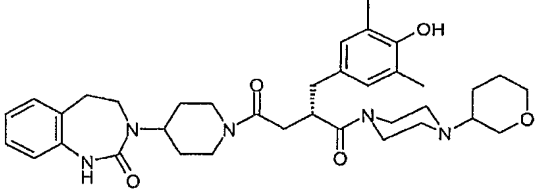
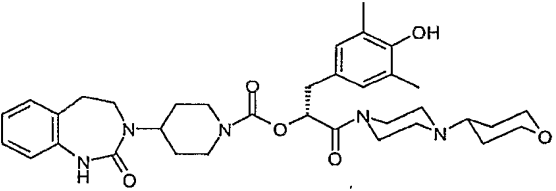
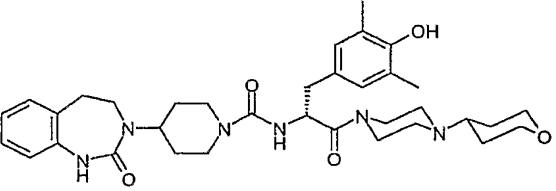
Nr.	Struktur
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

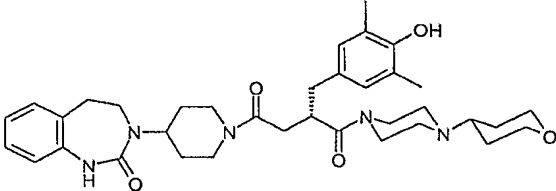
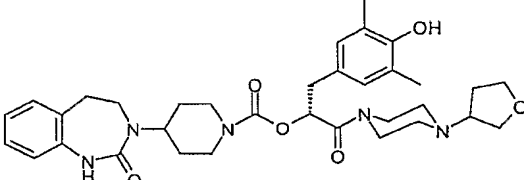
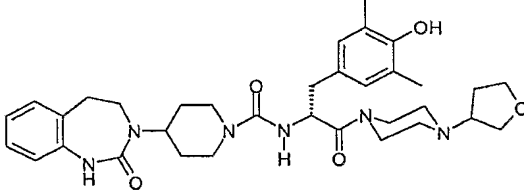
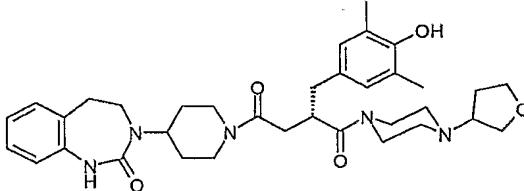
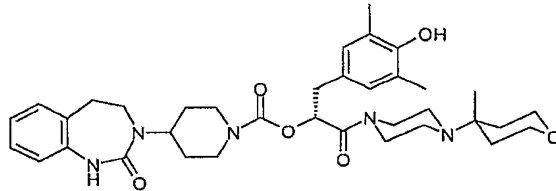
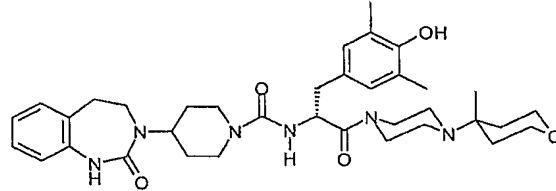
Nr.	Struktur
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	

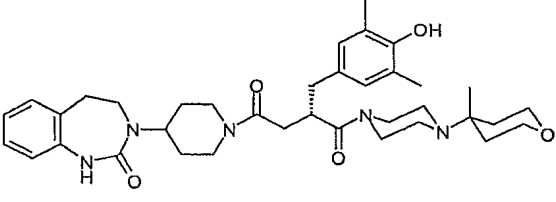
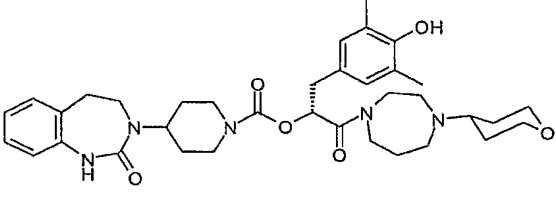
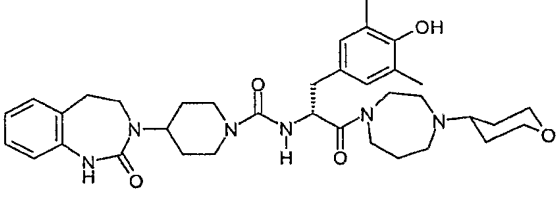
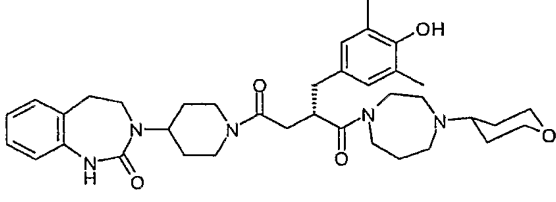
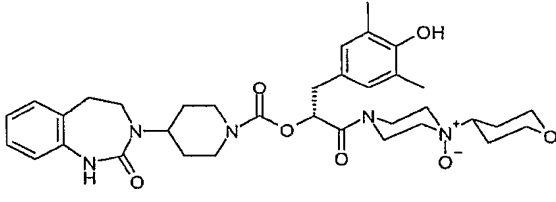
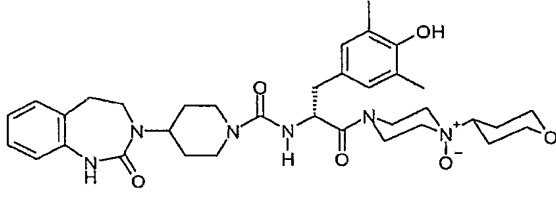
Nr.	Struktur
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

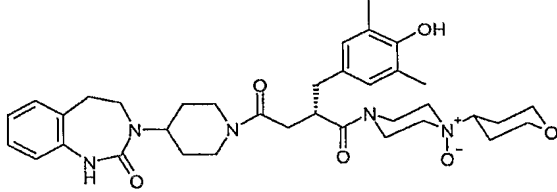
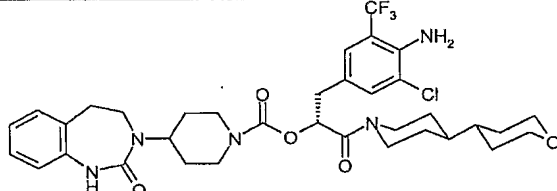
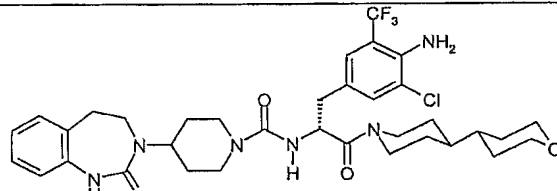
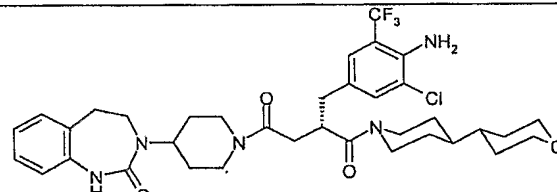
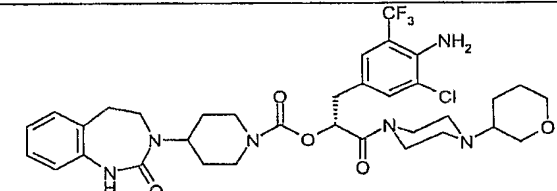
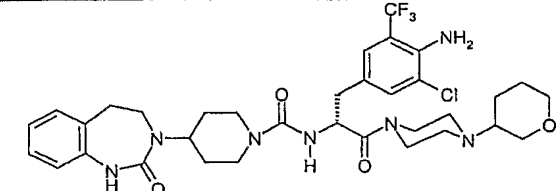
Nr.	Struktur
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

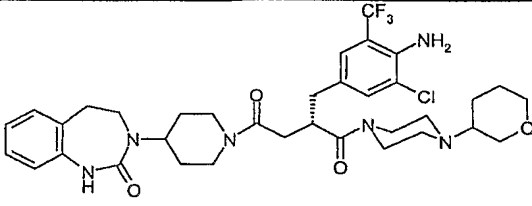
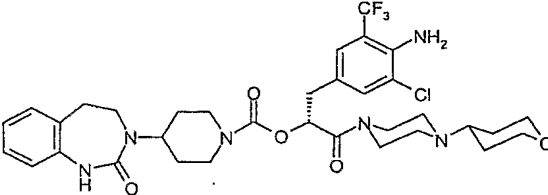
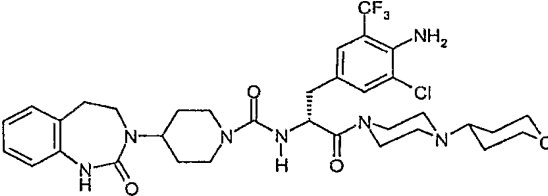
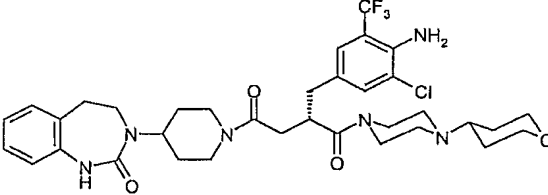
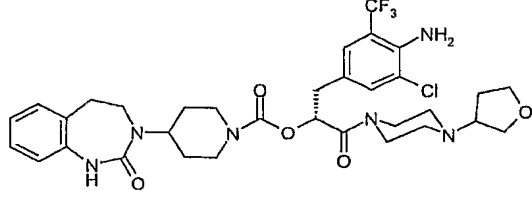
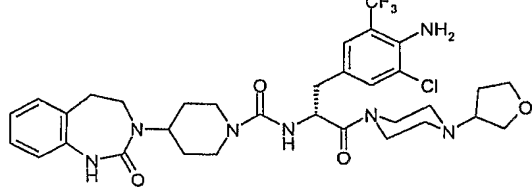


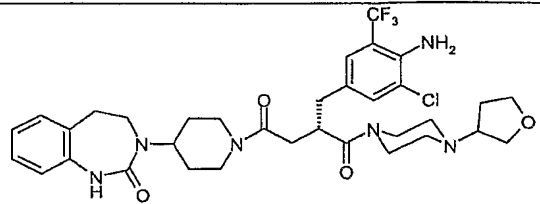
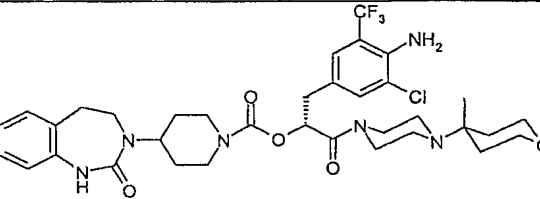
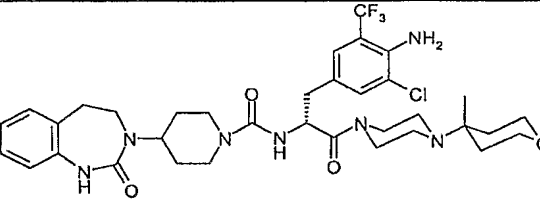
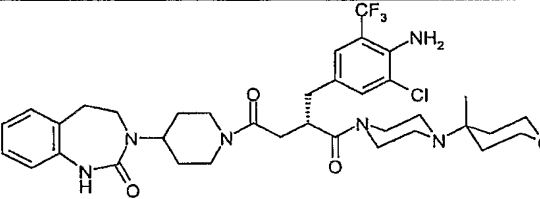
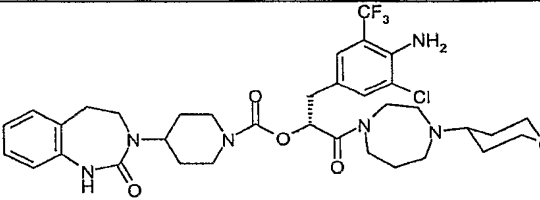
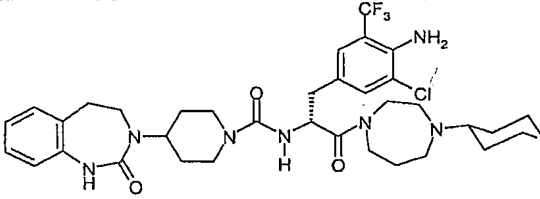
Nr.	Struktur
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	

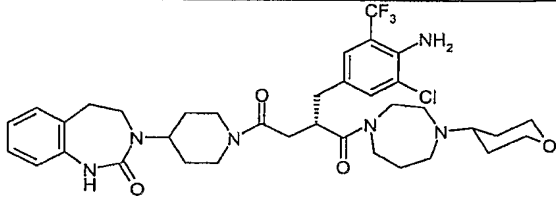
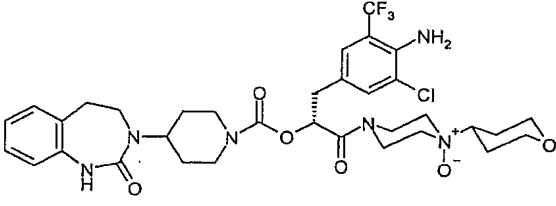
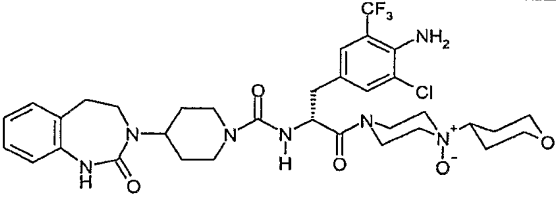
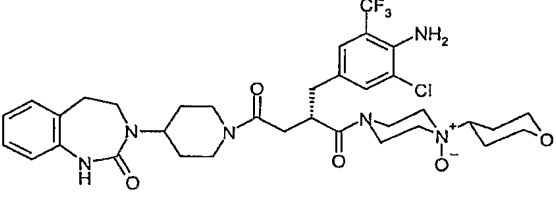
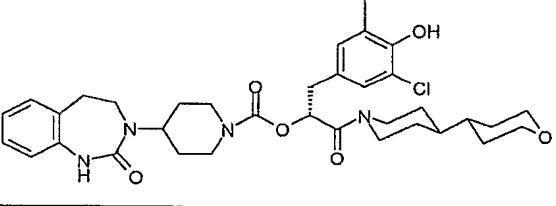
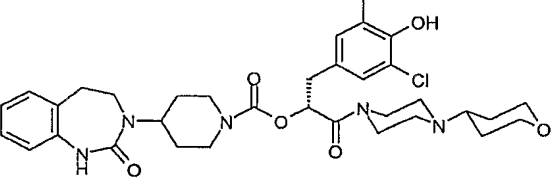
Nr.	Struktur
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

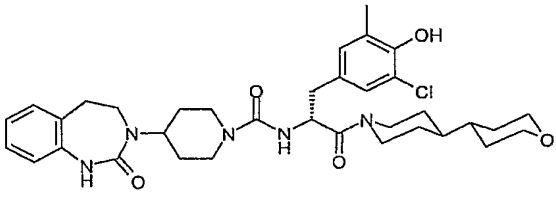
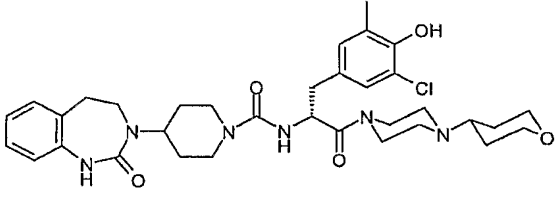
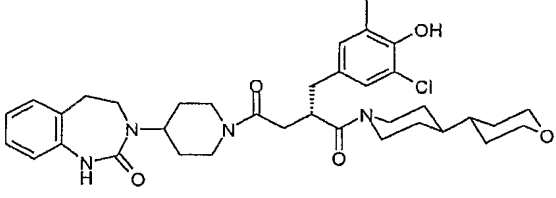
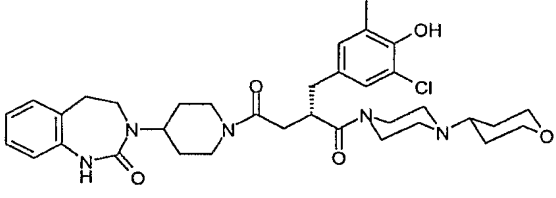
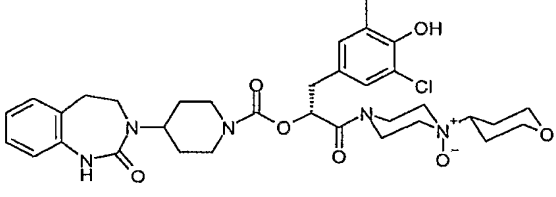
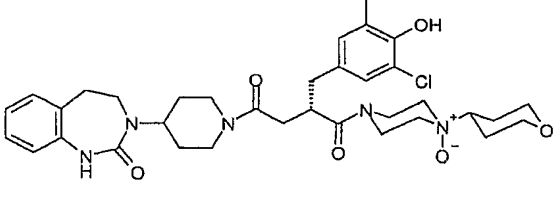
Nr.	Struktur
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

Nr.	Struktur
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	

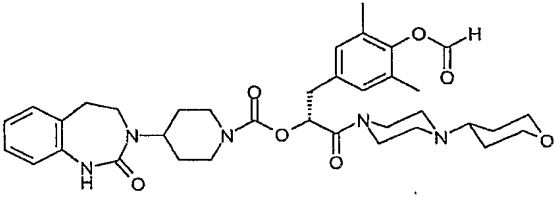
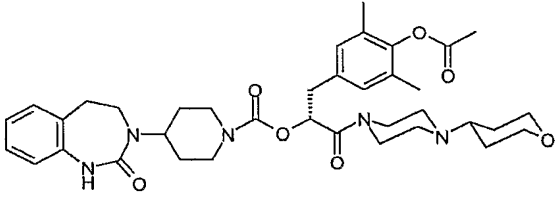
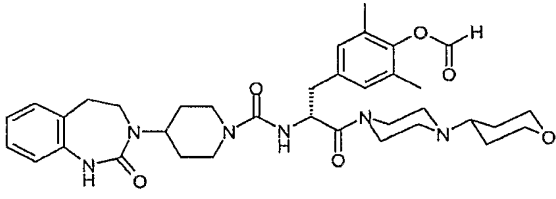
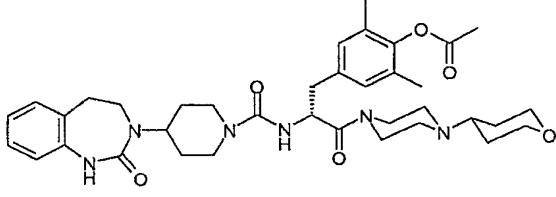
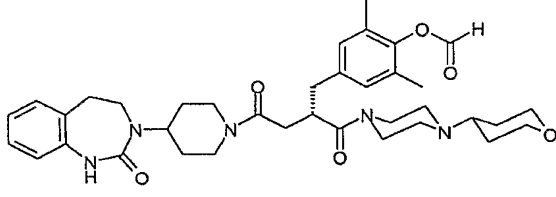
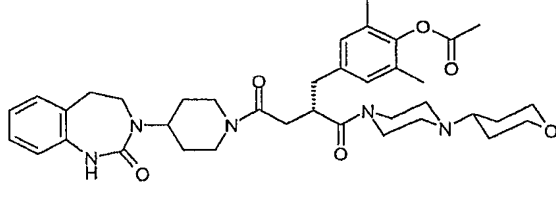
Nr.	Struktur
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

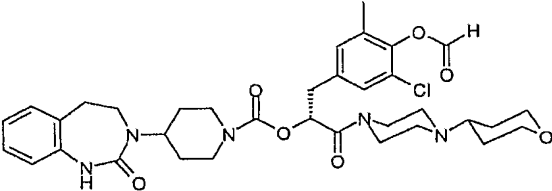
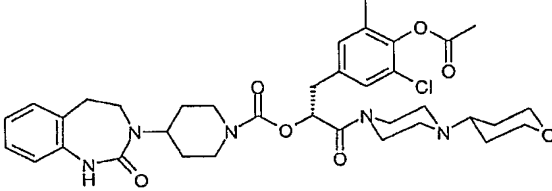
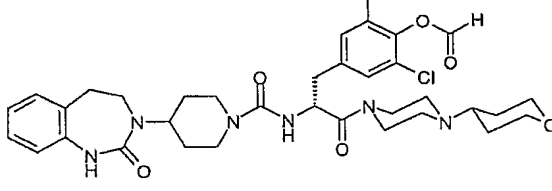
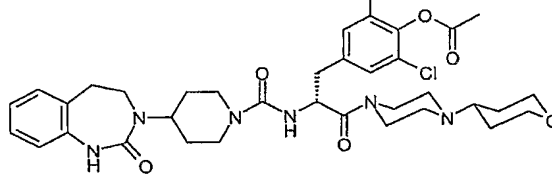
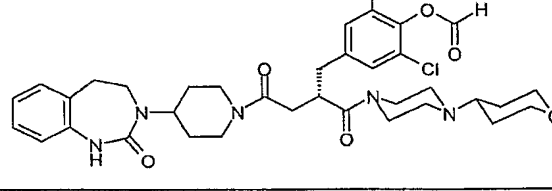
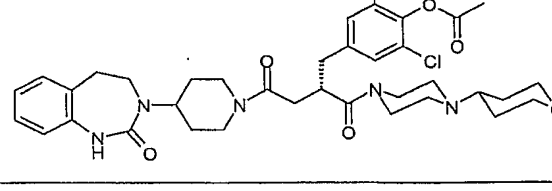
Nr.	Struktur
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	

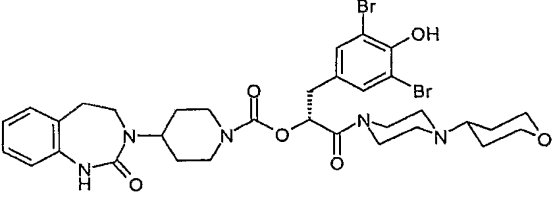
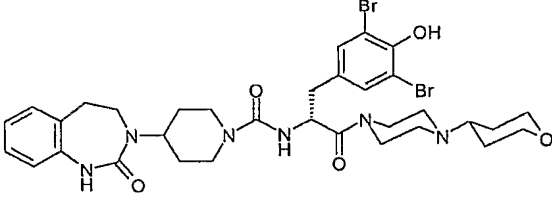
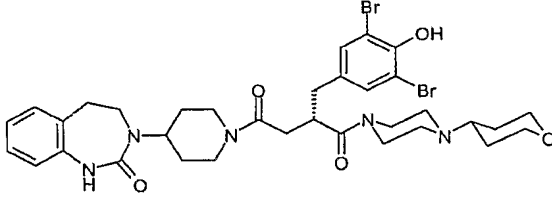
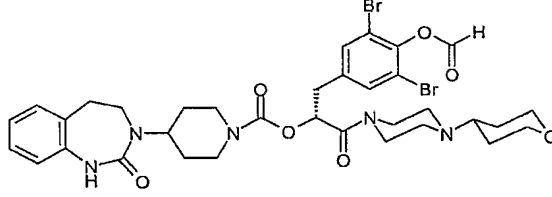
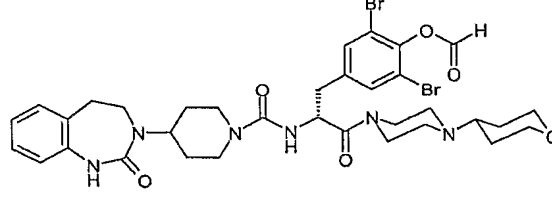
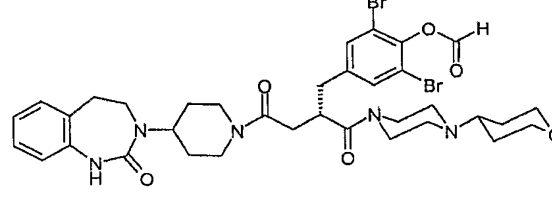
Nr.	Struktur
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

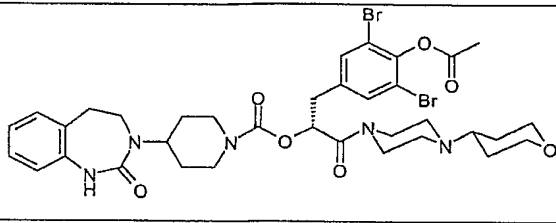
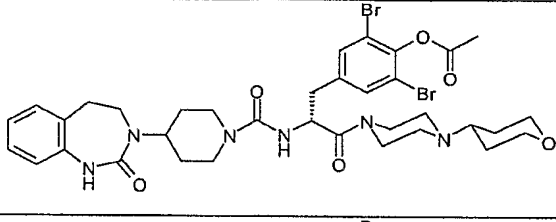
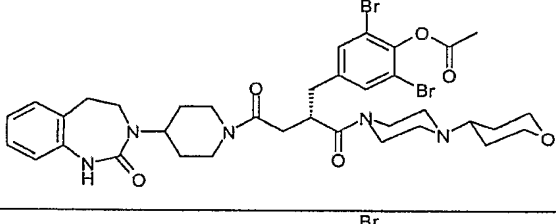
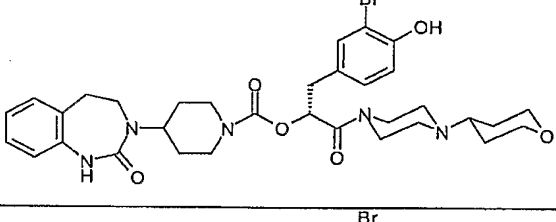
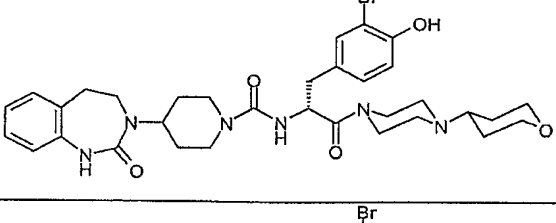
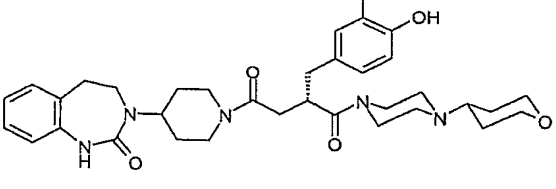
Nr.	Struktur
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	

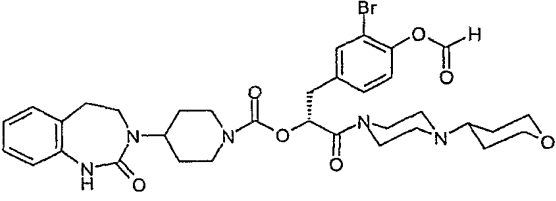
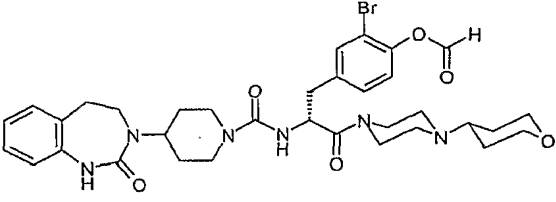
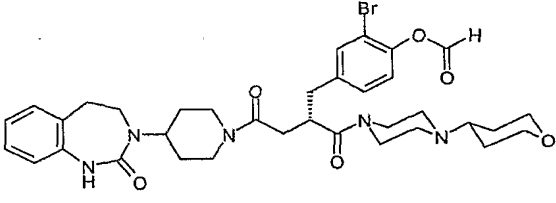
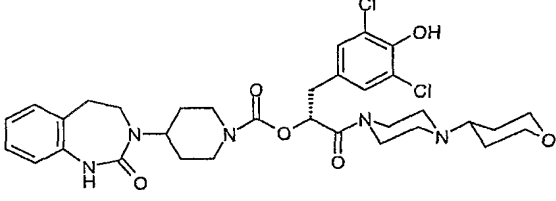
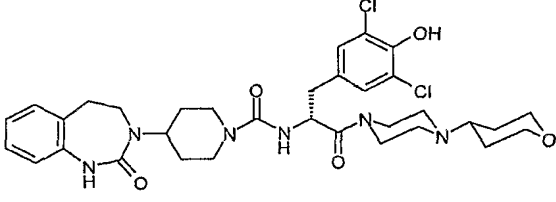
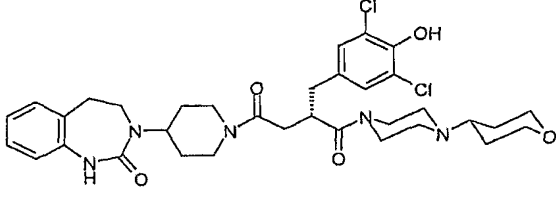


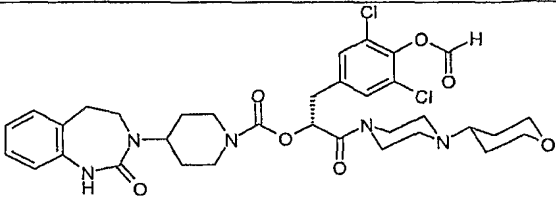
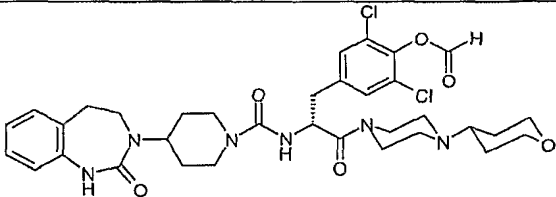
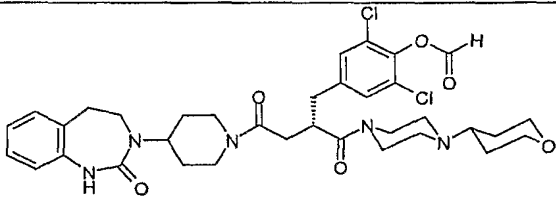
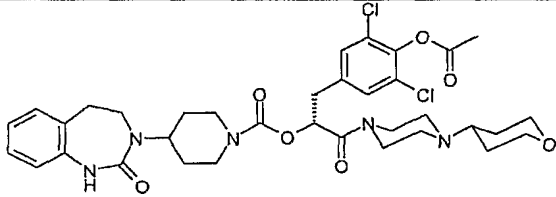
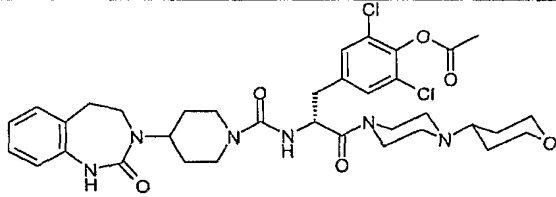
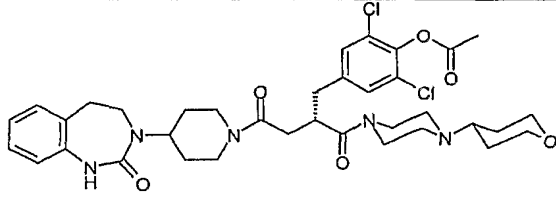
Nr.	Struktur
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	

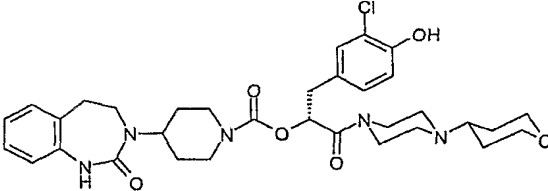
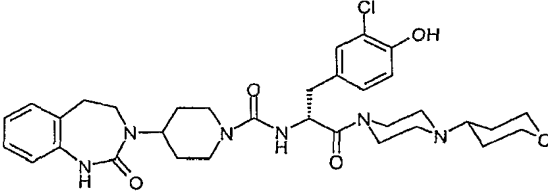
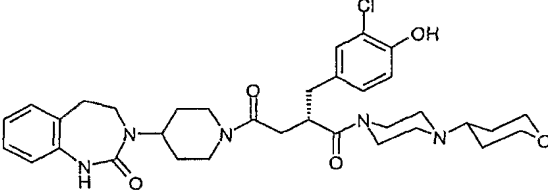
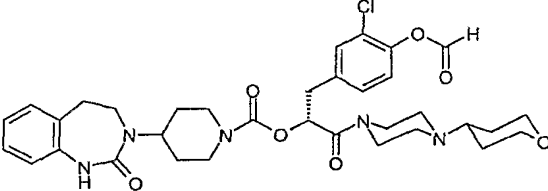
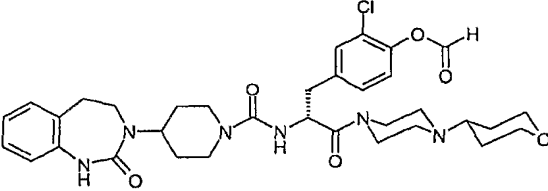
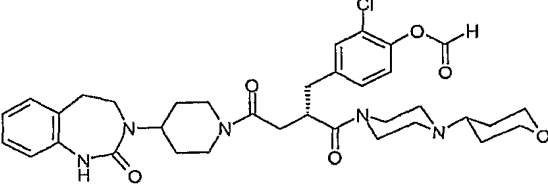
Nr.	Struktur
(84)	
(85)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

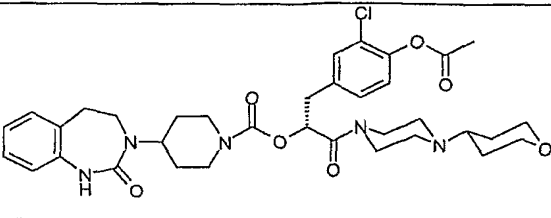
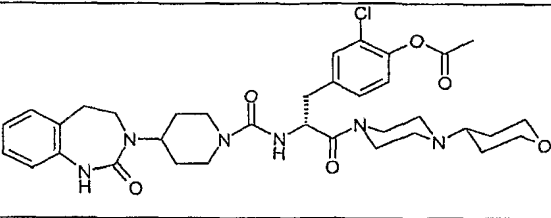
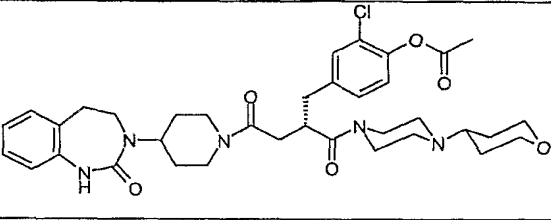
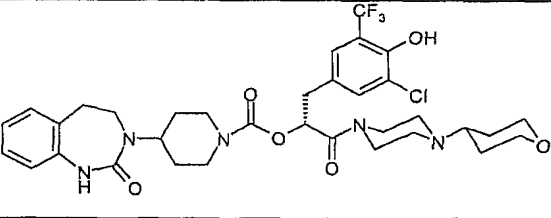
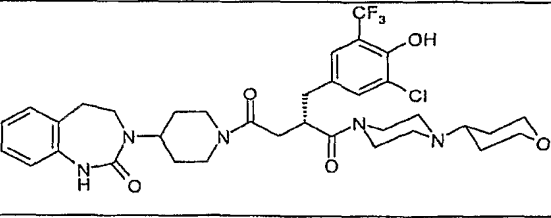
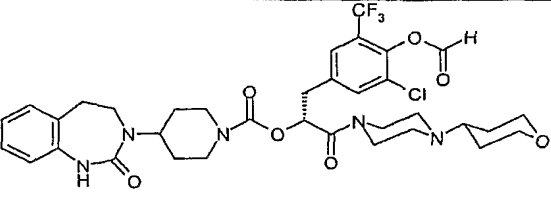
Nr.	Struktur
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

Nr.	Struktur
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	

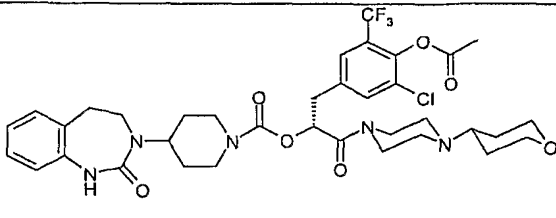
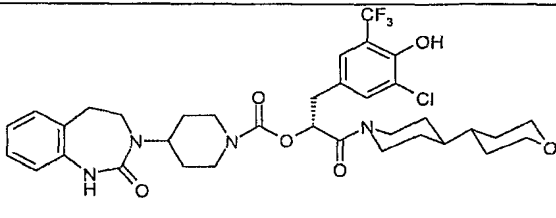
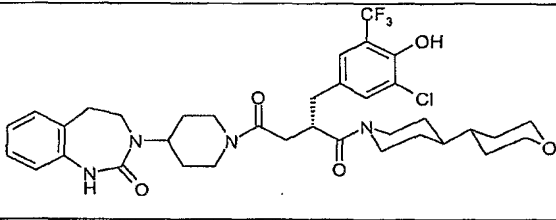
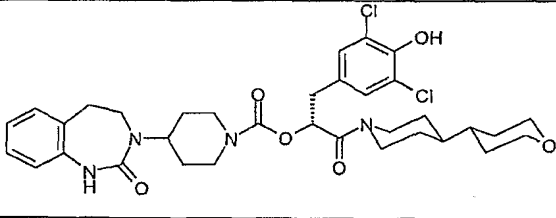
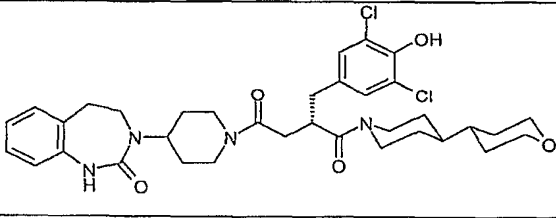
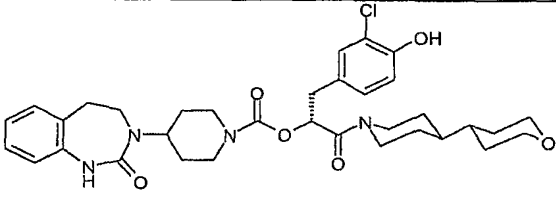
Nr.	Struktur
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

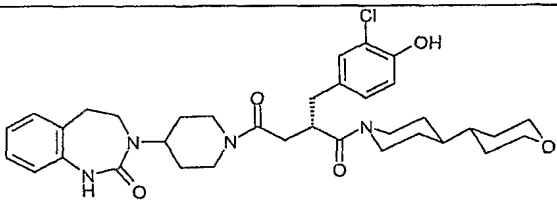
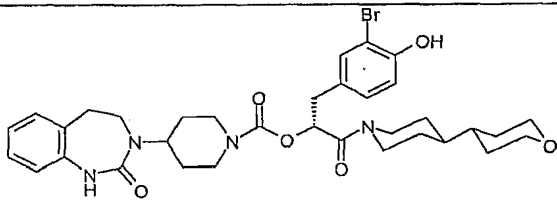
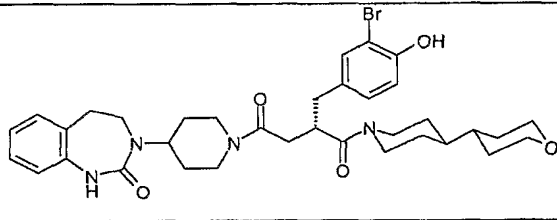
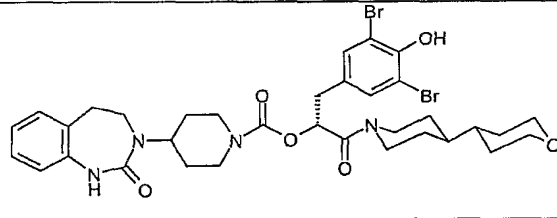
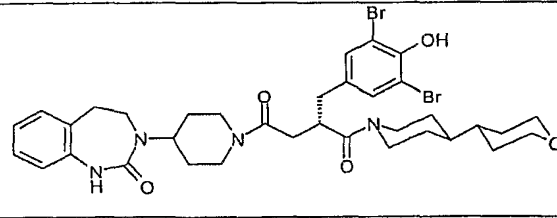
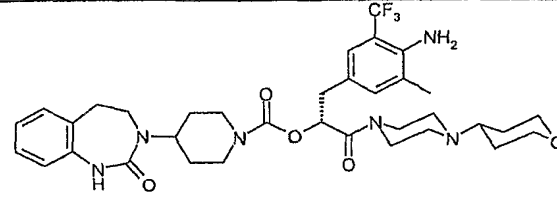
Nr.	Struktur
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

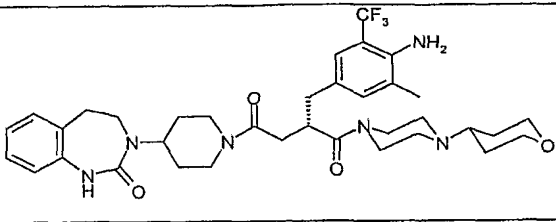
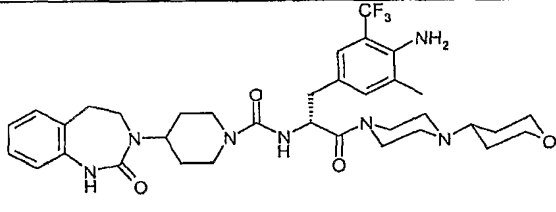
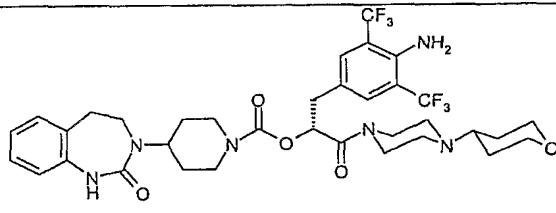
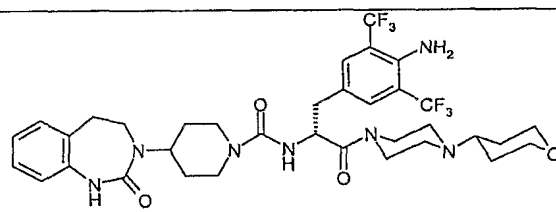
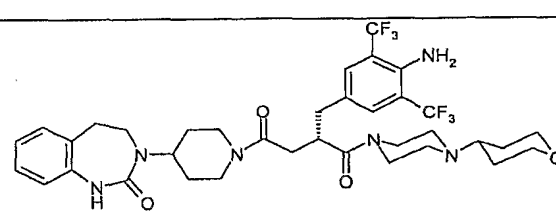
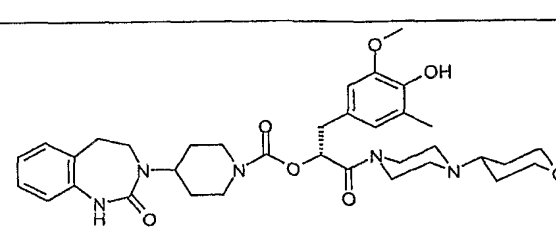
Nr.	Struktur
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	

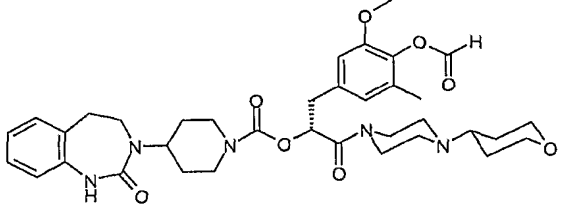
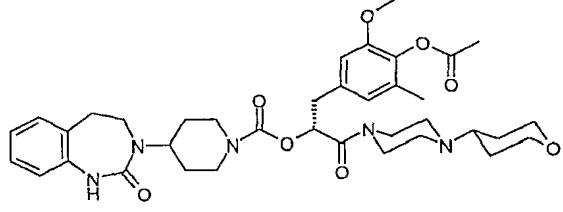
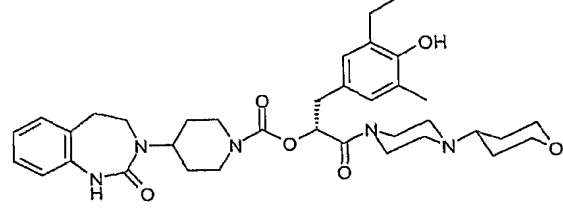
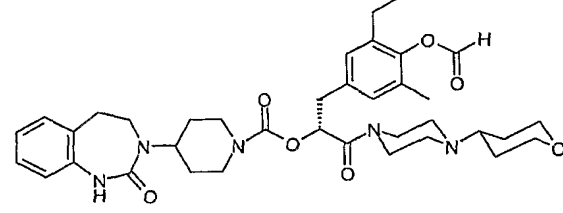
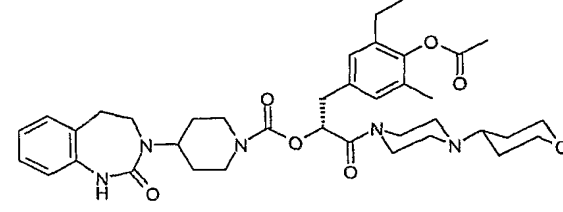
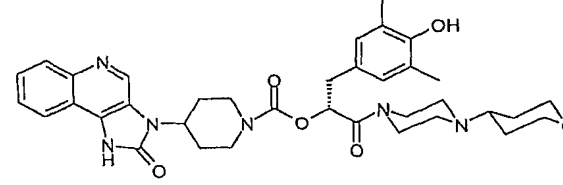
Nr.	Struktur
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

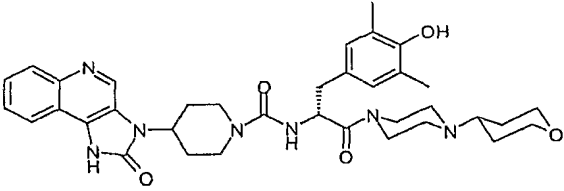
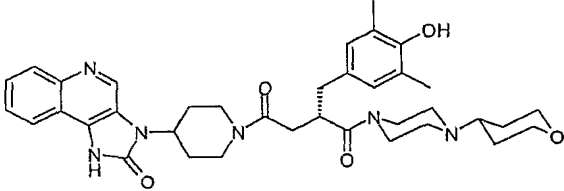
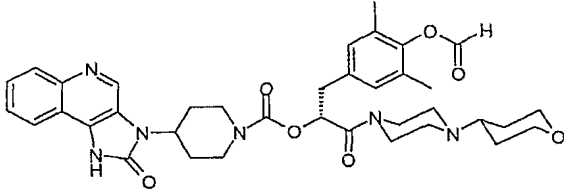
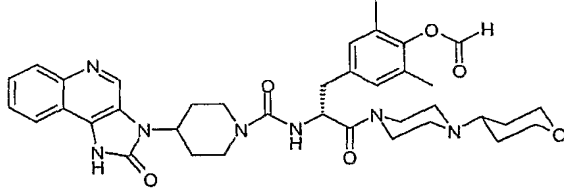
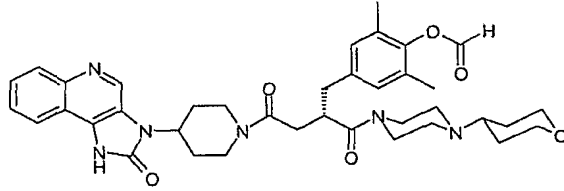
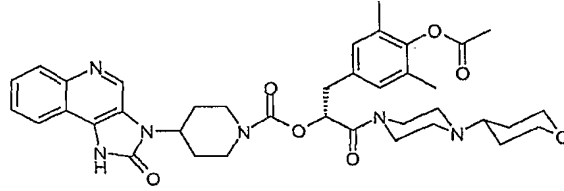


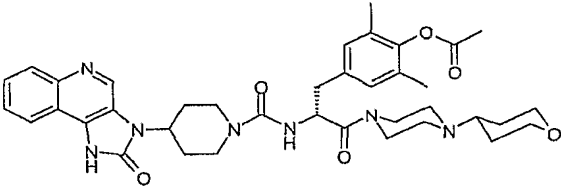
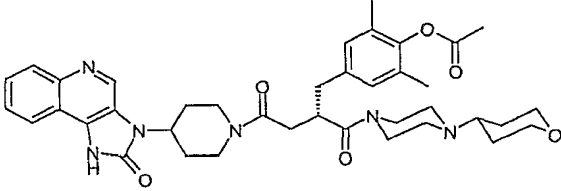
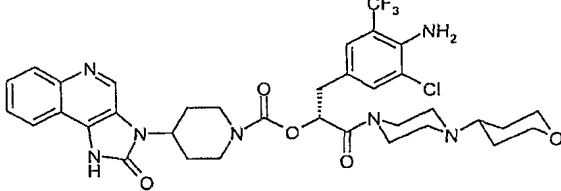
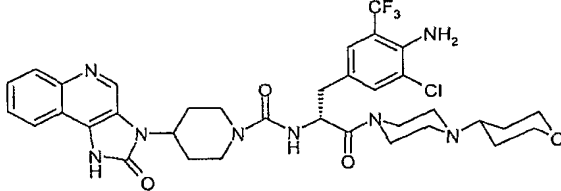
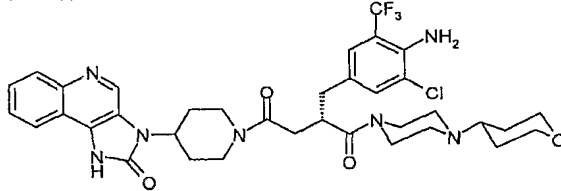
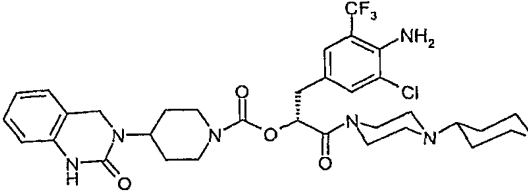
Nr.	Struktur
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	

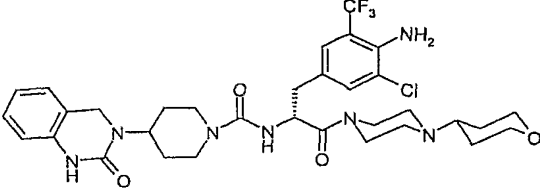
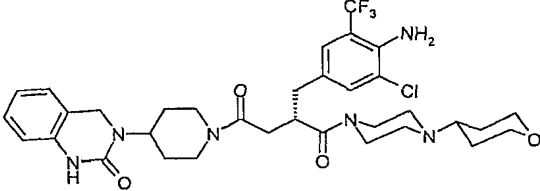
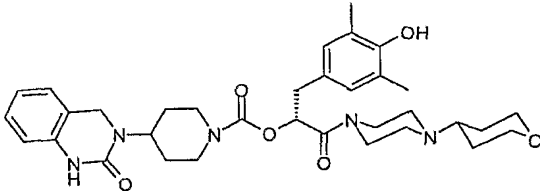
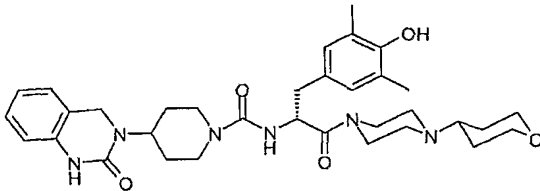
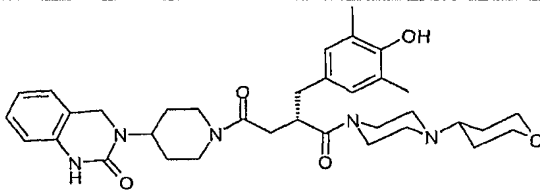
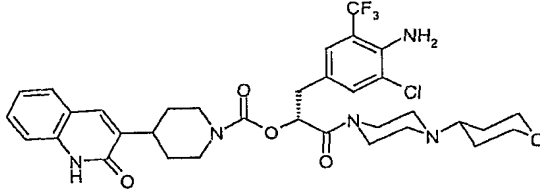
Nr.	Struktur
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	

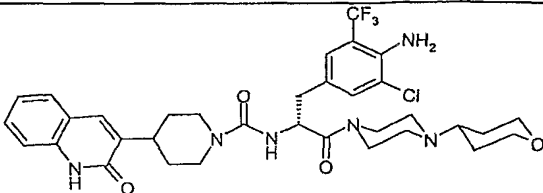
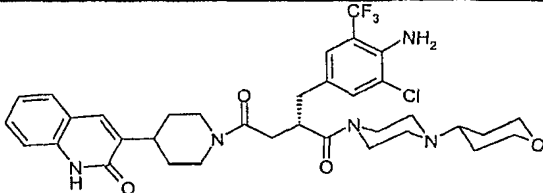
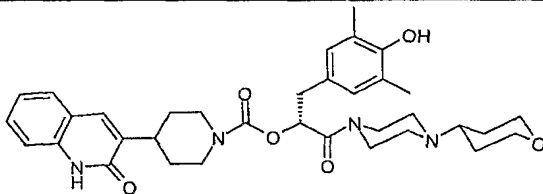
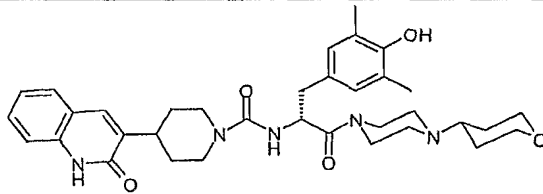
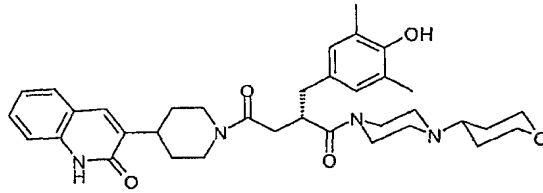
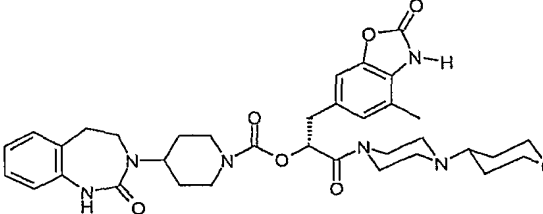
Nr.	Struktur
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

Nr.	Struktur
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	

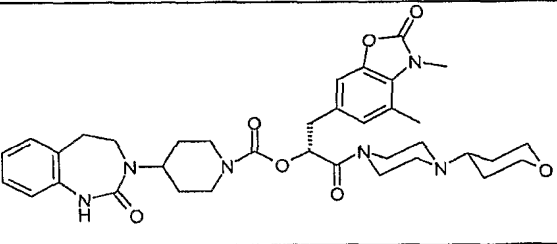
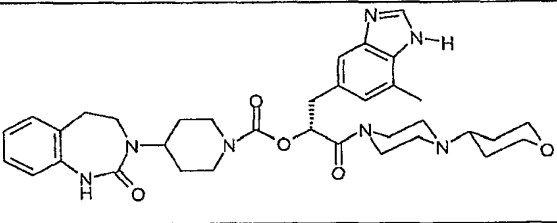
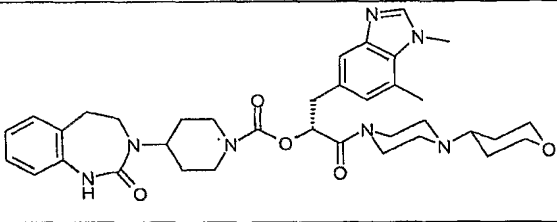
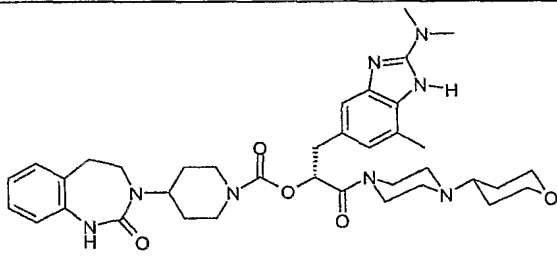
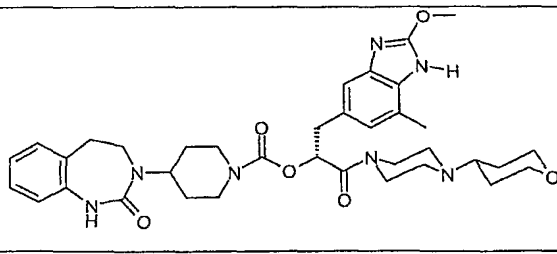
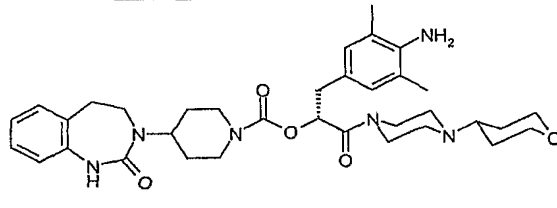
Nr.	Struktur
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	

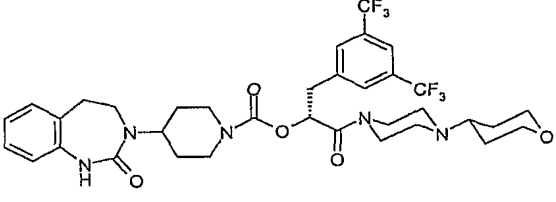
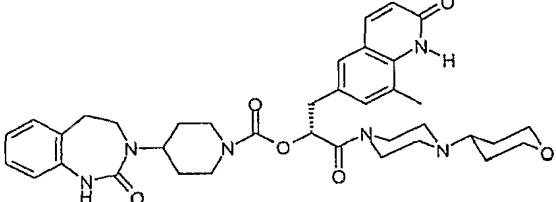
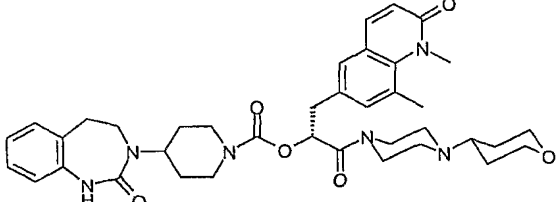
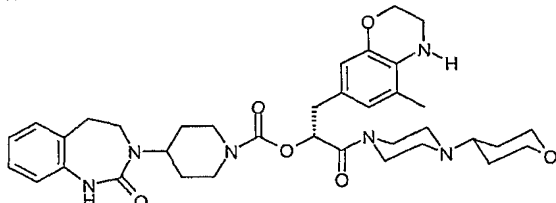
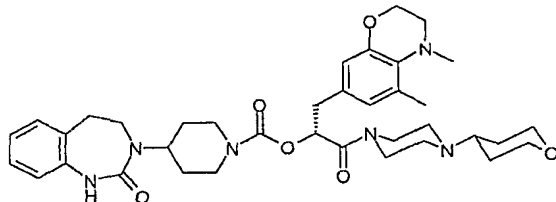
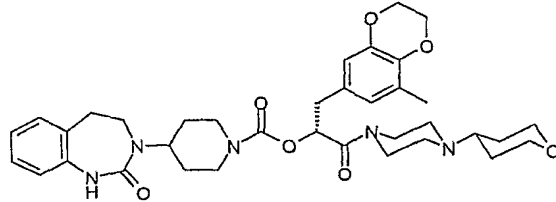
Nr.	Struktur
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	

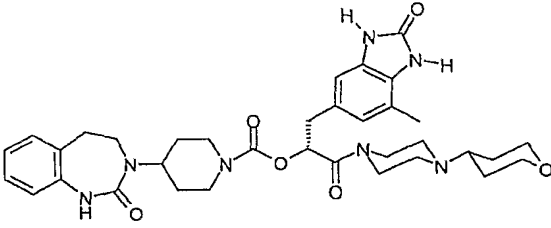
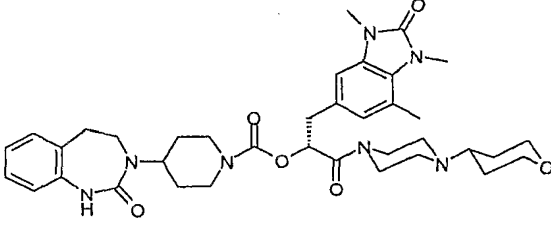
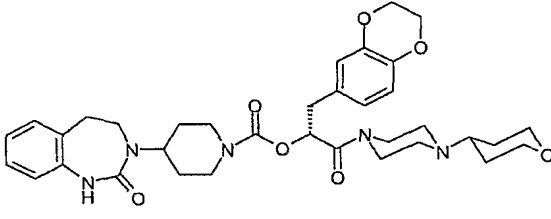
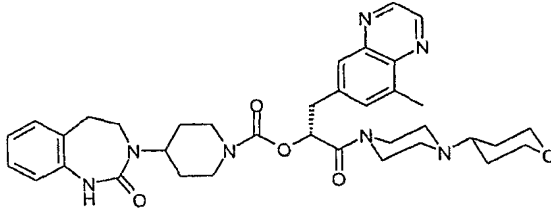
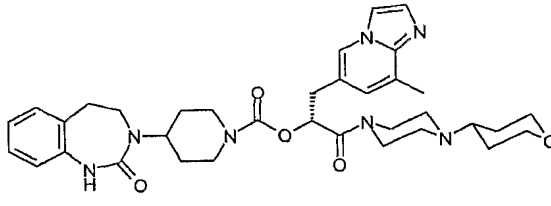
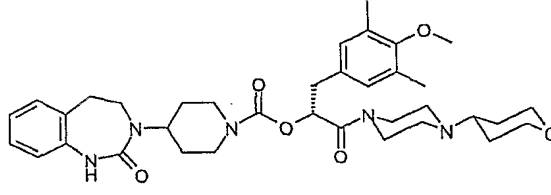
Nr.	Struktur
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	

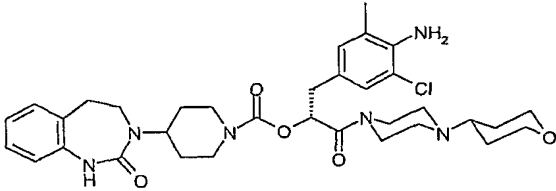
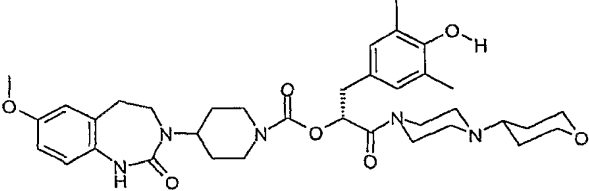
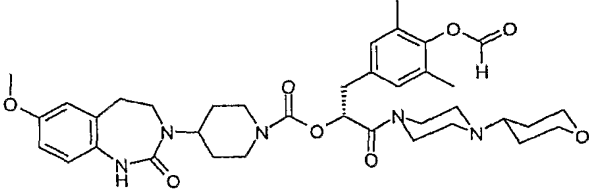
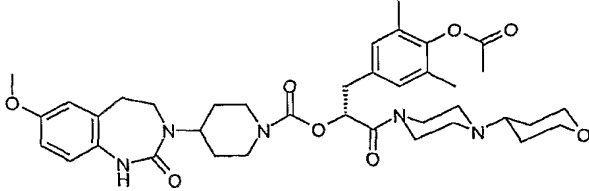
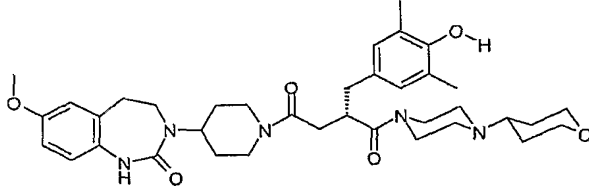
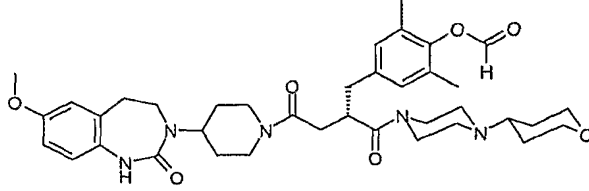
Nr.	Struktur
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	

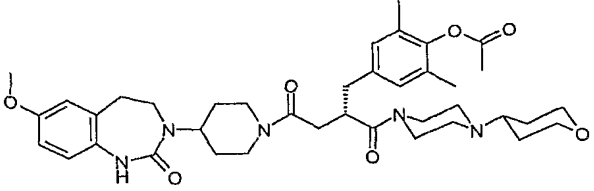
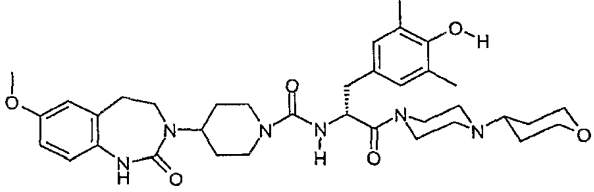
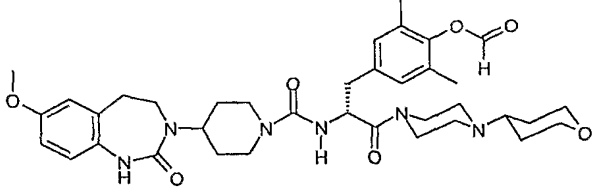
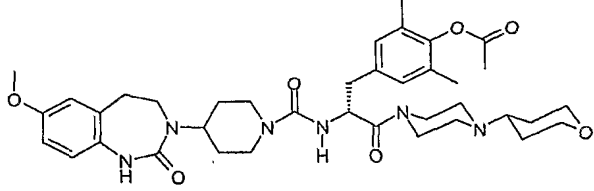
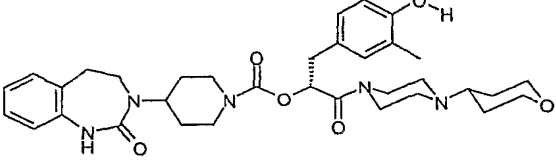
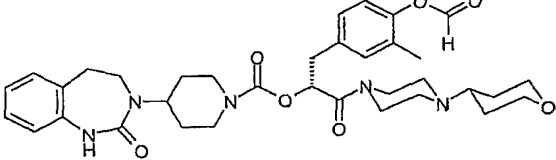


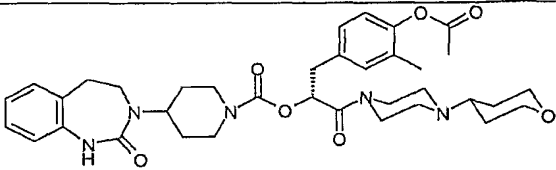
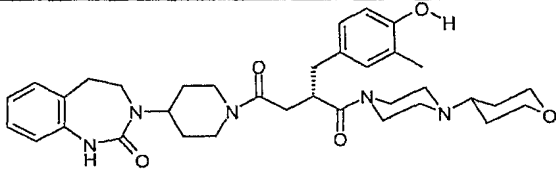
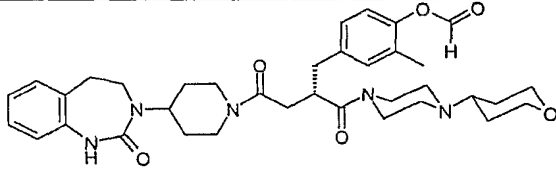
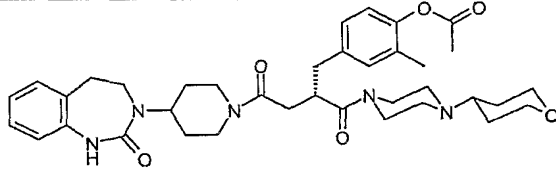
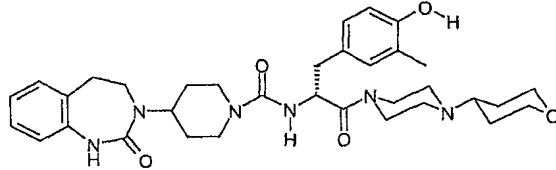
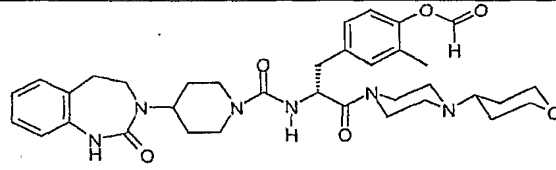
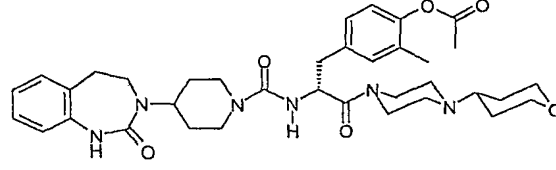
Nr.	Struktur
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	

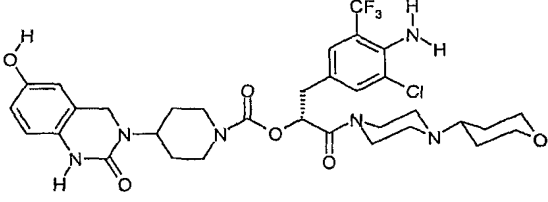
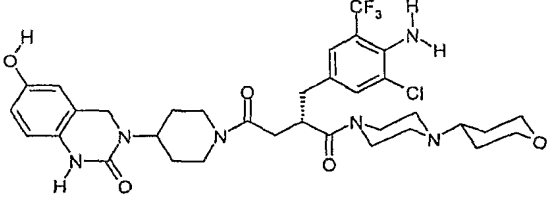
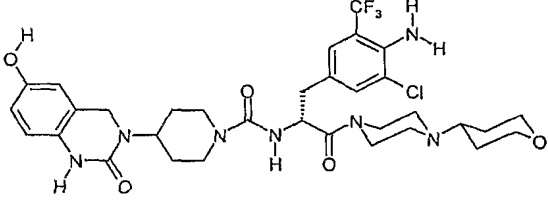
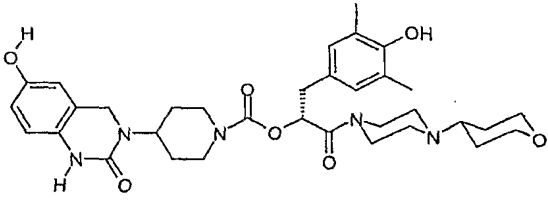
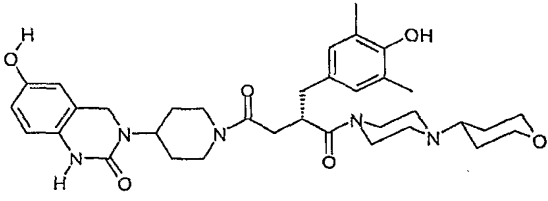
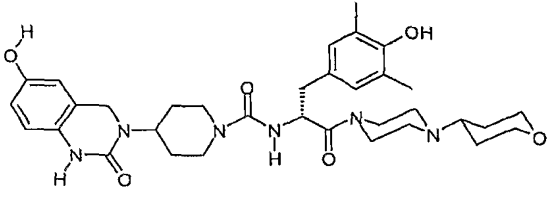
Nr.	Struktur
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	

Nr.	Struktur
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	

Nr.	Struktur
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	

Nr.	Struktur
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	

Nr.	Struktur
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	

Nr.	Struktur
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	
(214)	

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5 7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls  
10 einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopf-  
15 schmerzen.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).  
20

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Chlostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten  
25 Schäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, prurigo, Pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, von entzündlichen Erkrankungen, z.B. entzündlichen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis oder neurogene Arthritis, generalisierten Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von  
30 Asthma und COPD, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergehen, von chronischen Schmerzerkrankungen wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien, durch Gewebetraumata induzierte



Neuropathien, trigeminale Neuralgien, von temporomandibulären Dysfunktionen, von CRPS, Rückenschmerzen, von viszerale Erkrankungen wie z.B. IBS (irritable bowel Syndrome) oder inflammatory bowel syndrome, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch

5 Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens

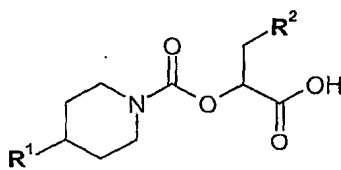
10 einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass

15

(a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind:

20 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der  $R^1$  und  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel

25 **V**



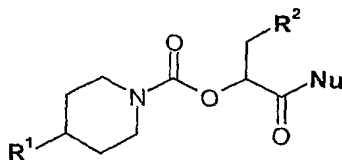
in der  $R^3$  und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei die Verknüpfung über das

30 Stickstoffatom von  $R^3$  erfolgt, oder

(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind;

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

5



in der  $R^1$  und  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert sind und **Nu** eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel V

10



in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom desamins  $R^3$  erfolgt, oder

15

(c) zur Herstellung der als Ausgangsverbindungen benötigten Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV:

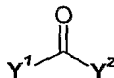
Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel VII

20

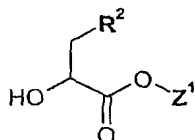


in der  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel VIII

25



in der  $Y^1$  und  $Y^2$  nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, und mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX



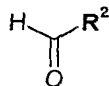
5

in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist und  $Z^1$  eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, oder

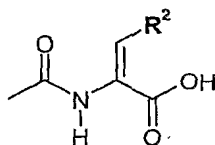
(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX:

10

Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel X



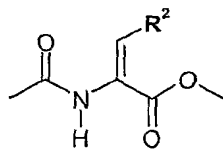
15 in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist, mit *N*-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat bei geeigneter Temperatur, wobei die primär entstehenden Azlactone ohne Isolierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel XI



20

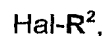
in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist, hydrolysiert werden, oder

(e) zur Herstellung von Enamide der allgemeinen Struktur XII

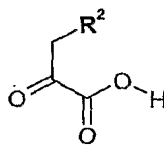


in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist:

- 5 Kupplungsreaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel **XIII**

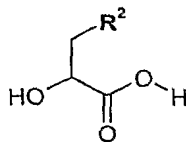


- 10 in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist und **Hal** das Brom- oder Iodatombedeutet und 2-Acetylaminoacrylsäuremethylester erhalten werden, wobei durch weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln **XI** und **XII** in Gegenwart von wässrigen Mineralsäuren, Verbindungen der allgemeinen Formel **XIV**



15

in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist, erhalten werden, welche dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der allgemeinen Formel **XV**



20

in der  $R^2$  wie in Anspruch 1 definiert ist, überführt werden, und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

25

gegebenenfalls verwendete Präcurserfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

- gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre
- 5 Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/002515

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/12 C07D413/14 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3 November 2005 (2005-11-03) examples 253,273,324,342,360,378,396,414,468,554,57 2,590 claims -----	1-13
P,X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 6 October 2005 (2005-10-06) examples 366,448,530,619,639,652,665 claims ----- --/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2006

Date of mailing of the international search report

20/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/002515

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06)  cited in the application  * Seite 1, Formel (I) *  examples  claims</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005103037 A	03-11-2005	DE 102004019492 A1	10-11-2005
WO 2005092880 A	06-10-2005	DE 102004015723 A1	20-10-2005
WO 2004037810 A	06-05-2004	AU 2003276156 A1	13-05-2004
		BR 0315665 A	30-08-2005
		CA 2503455 A1	06-05-2004
		CN 1708493 A	14-12-2005
		DE 10250080 A1	13-05-2004
		EP 1558600 A1	03-08-2005
		HR 20050364 A2	31-05-2006
		MX PA05004375 A	05-07-2005



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002515

## A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D405/12 C07D413/14 C07D405/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3. November 2005 (2005-11-03) Beispiele 253, 273, 324, 342, 360, 378, 396, 414, 468, 554, 572, 590 Ansprüche	1-13
P, X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 6. Oktober 2005 (2005-10-06) Beispiele 366, 448, 530, 619, 639, 652, 665 Ansprüche	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
  - \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Juli 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/07/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/002515

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6. Mai 2004 (2004-05-06) in der Anmeldung erwähnt</p> <p>* Seite 1, Formel (I) *</p> <p>Beispiele</p> <p>Ansprüche</p> <p>-----</p>	1-13

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

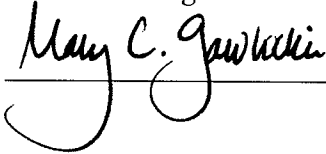
PCT/EP2006/002515

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2005103037	A	03-11-2005	DE 102004019492	A1	10-11-2005
WO 2005092880	A	06-10-2005	DE 102004015723	A1	20-10-2005
WO 2004037810	A	06-05-2004	AU 2003276156	A1	13-05-2004
			BR 0315665	A	30-08-2005
			CA 2503455	A1	06-05-2004
			CN 1708493	A	14-12-2005
			DE 10250080	A1	13-05-2004
			EP 1558600	A1	03-08-2005
			HR 20050364	A2	31-05-2006
			MX PA05004375	A	05-07-2005

## CERTIFICATION

This is to certify that Corporate Translations, Inc. has performed a true translation for *Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals* of *International Patent Application, International Publication Number WO 2006/100009 A1, International Application Number PCT/EP2006/002515, Titled "CGRP Antagonists, Method for the Production Thereof, and Their Use as Medicaments", 231 pages [BO reference number 8852](CTi Job #BO41780)*. This document was prepared by a translator who is fully bilingual in both German and English.

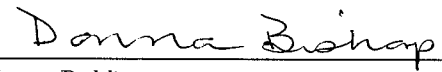
Authorized Signature:



Mary Gawlicki  
President  
Corporate Translations, Inc.

"Subscribed and sworn to before me

this 11th day of May, 2007"

  
\_\_\_\_\_  
Notary Public

Date: May 11, 2007

Date Commission Expires: 10/25/11

BO41780-cert-cns.doc

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Office



[bar code]

(43) International publication date  
28 September 2006 (28.09.2006)

(10) International publication number

PCT

WO 2006/100009 A1

(51) International Patent Classification:  
C07D 405/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)

DOODS, Henri [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE). ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE). SCHAEENZLE, Gerhard [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach (DE).

(21) International application number: PCT/EP2006/002515

(22) International filing date:  
18 March 2006 (18.03.2006)

(74) Agent(s)/Common representative: HAMMANN, Heinz; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(25) Language in which the international application was originally filed:  
German

(26) Language in which the international application is published:  
German

(30) Priority Data:  
PCT/EP2005/003094 23 March 2005 (23.03.2005) EP  
PCT/EP2005/004104 18 April 2005 (18.04.2005) EP  
05021283.6 29 September 2005 (29.09.2005) EP

(81) Designated States (unless otherwise stated, for all available national protection types): IAE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise stated, for all available national protection types): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant(s) (for all Designated States except DE, US):  
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Applicant(s) (for DE only):  
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventor(s); and

(75) Inventor(s)/Applicant(s): (for US only): MUELLER, Stephan, Georg [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). LUSTENBERGER, Philipp [CH/CH]; Murbacherstr. 27, CH-4056 Basel (CH). STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). SANTAGOSTINO, Marco [IT/DE]; Obere Schüglestr. 22, 88441 Mittelbiberach (DE). PALEARI, Fabio [IT/IT]; Via Buonarroti, 119, I-20052 Monza (IT).

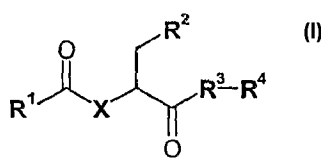
Published:

- with International Search Report
- prior to expiration of the period in which claims may be amended; publication will be repeated if amendments are received

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, refer to the Guidance Notes on Codes and Abbreviation that appear at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

(54) Title: [original English] CGRP ANTAGONISTS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Title: CGRP ANTAGONISTS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

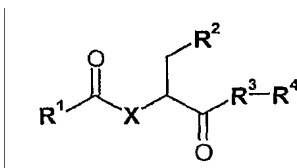


(57) [original English] Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I) in which: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and X are defined as in Claim 1, to their tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts as well as the hydrates of the salts, in particular, their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids and bases, and those compounds of general formula (I) in which one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium. The invention also relates to medicaments containing these compounds, the use thereof, and to methods for producing them.

(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I) in which: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and X are defined as in Claim 1, to their tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts as well as the hydrates of the salts, in particular, their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids and bases, and those compounds of general formula (I) in which one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium. The invention also relates to medicinal products containing these compounds, the use thereof, and to methods for preparing them.

## CGRP-ANTAGONISTS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

5 The subject matter of the present invention is CGRP antagonists having the general formula I



10 in which  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , and  $\text{X}$  are defined as in claim 1, the tautomers thereof, the isomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases, as well as the compounds of general formula I in which one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium, medical products containing said compounds, their use, and processes for their preparation.

## PRIOR ART

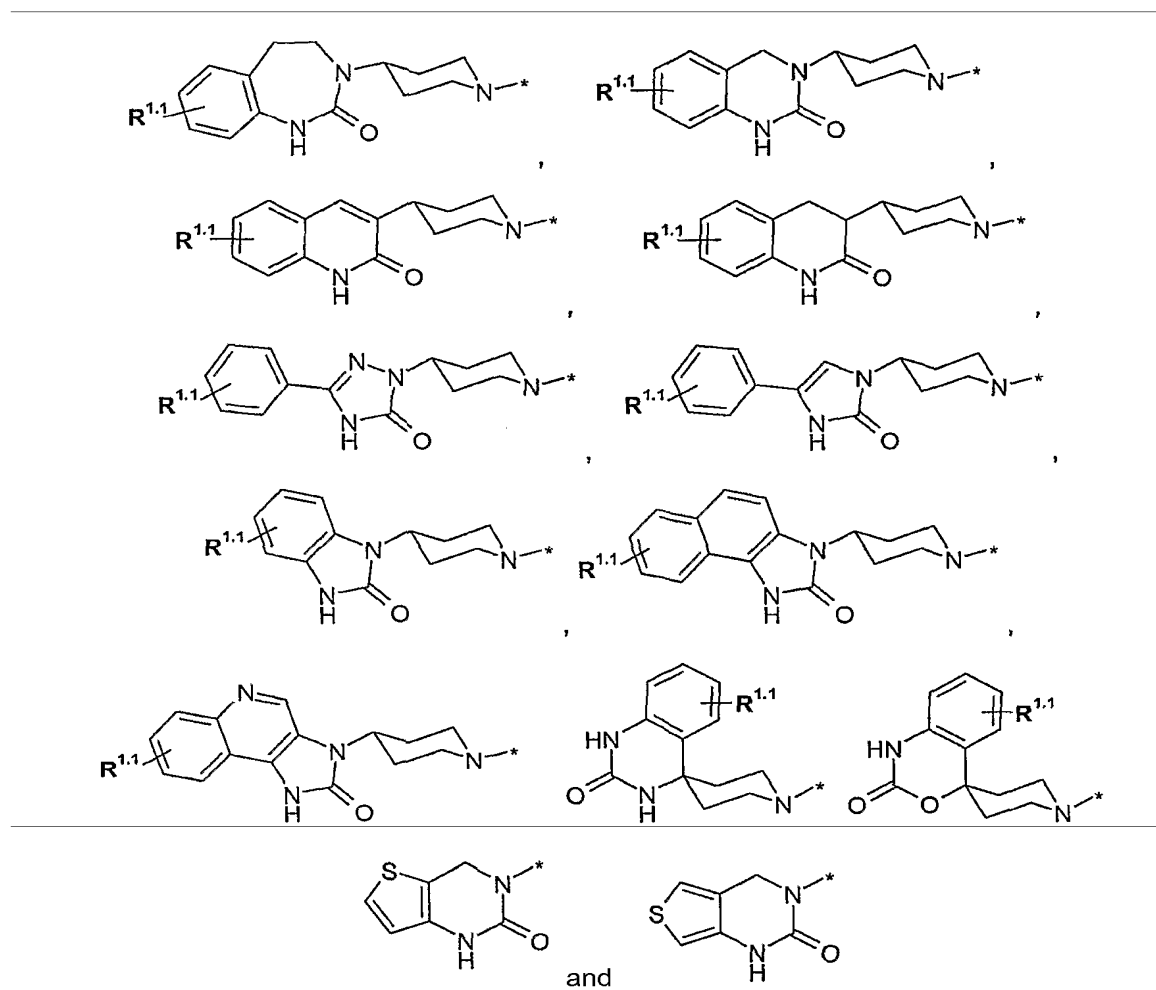
15 In international patent applications PCT/EP97/04862 and PCT/EP03/11762 CGRP antagonists have already been described for the treatment of migraines.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In formula I above, in an initial embodiment

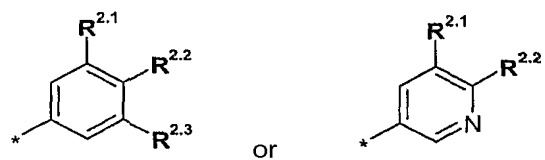
$\text{X}$  means  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-N, O, or S,

$\text{R}^1$  means a group selected from



5 wherein

$R^{1.1}$  represents H, Halogen,  $HO-$ ,  $F_3C-$ , or  $C_{1-6}$ -alkyl- $O-$ ,  
 $R^2$  represents a group having the general formulas II



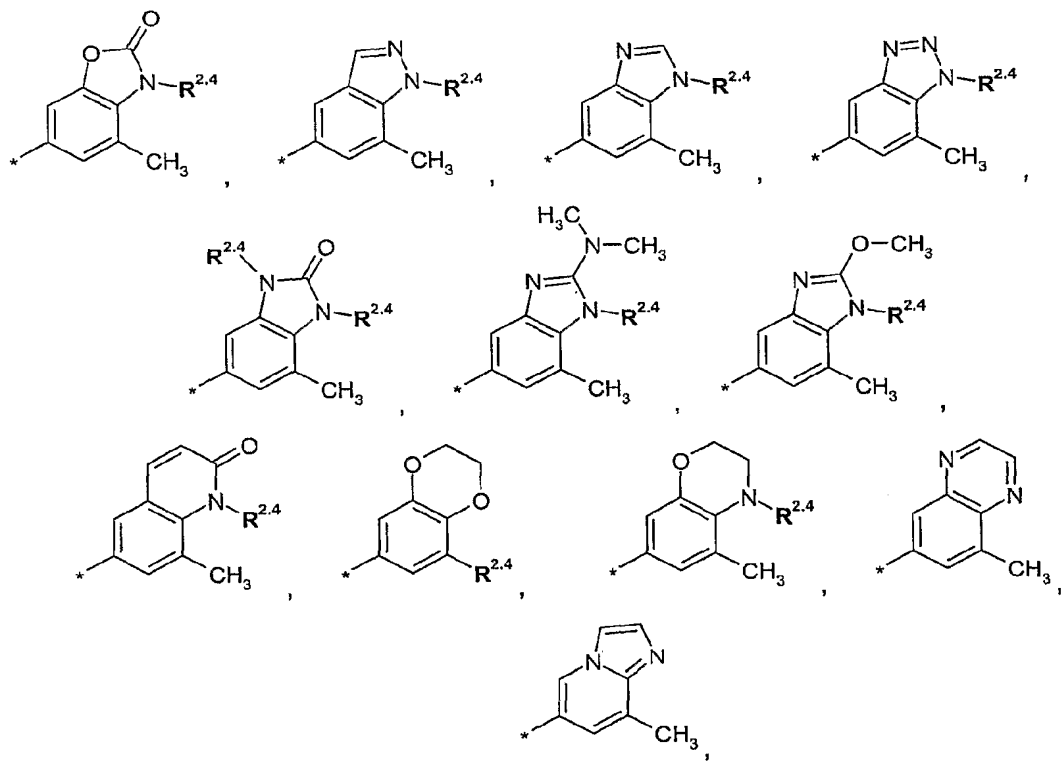
10 wherein

$R^{2.1}$  represents H, halogen,  $C_{1-3}$ -alkyl-O-,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $F_3C$ -,

$R^{2.2}$  represents H,  $H_2N$ -,  $HO$ -,  $H_3C-O$ -,  $H-C(O)-O$ -, or  $C_{1-3}$ -alkyl- $C(O)-O$ -,

$R^{2.3}$  represents H, halogen,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $F_3C$ -, or

$R^2$  represents a group selected from



5

and

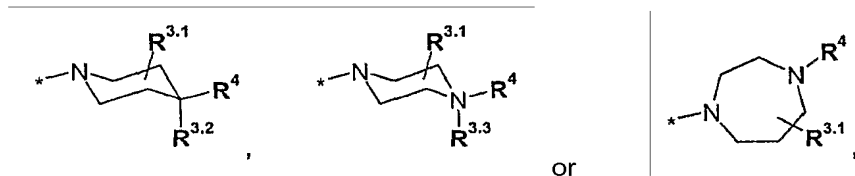
wherein

$R^{2.4}$  represents H or  $H_3C$ -,

10

$R^3$  represents a group having the general formula III





wherein

**R<sup>3.1</sup>** represents H, C<sub>1-3</sub>-alkyl-, or **R<sup>3.1.1</sup>**-(O)C-,

**R<sup>3.1.1</sup>** represents HO- or C<sub>1-6</sub>-alkyl-O-,

5 **R<sup>3.2</sup>** represents H or C<sub>1-3</sub>-alkyl-, and

**R<sup>3.3</sup>** represents a free electron pair or the oxygen atom,

**R<sup>4</sup>** represents a 4- to 7-member oxicycloalkyl group, which may optionally be substituted by **R<sup>4.1</sup>**, and

**R<sup>4.1</sup>** represents NC-, HO-, C<sub>1-3</sub>-alkyl-, or C<sub>1-3</sub>-alkyl-O-,

10 the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A preferred first embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

15 **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, and **R<sup>4</sup>** are defined as described above under the first embodiment, and

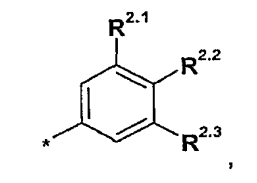
**X** means CH<sub>2</sub>, NH, or O,

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A second embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  are defined as described above under the first embodiment, and

$R^2$  means a group of the general formula II



wherein

$R^{2.1}$  represents H, halogen,  $C_{1-3}$ -alkyl-O-,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $F_3C$ -,

$R^{2.2}$  represents H-,  $H_2N$ -,  $HO$ -,  $H_3C-O$ -,  $H-C(O)-O$ -, or  $C_{1-3}$ -alkyl- $C(O)-O$ -,

$R^{2.3}$  represents H, halogen,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $F_3C$ -,

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A preferred second embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  are defined as described above under the second embodiment, and

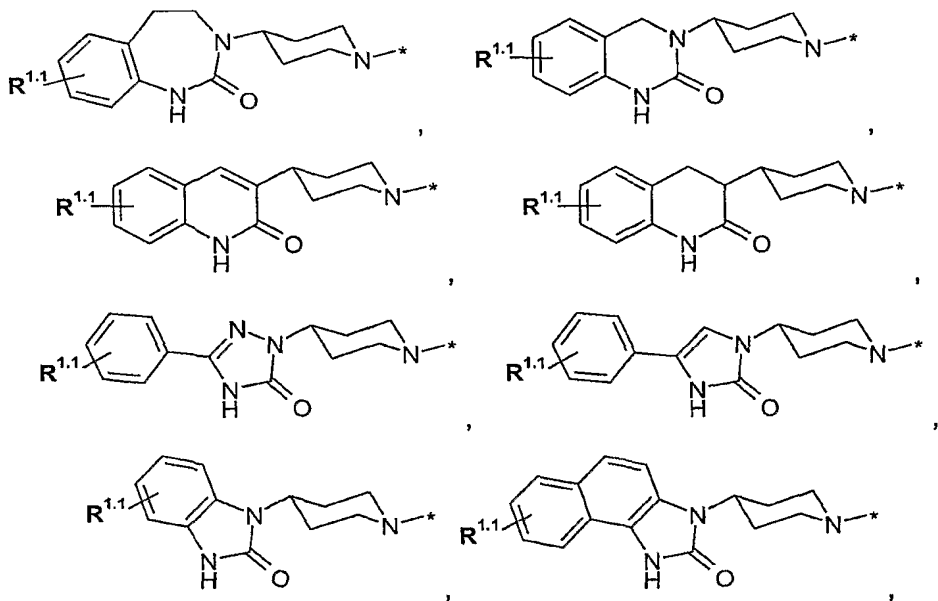
**X** means CH<sub>2</sub>, NH, or O,

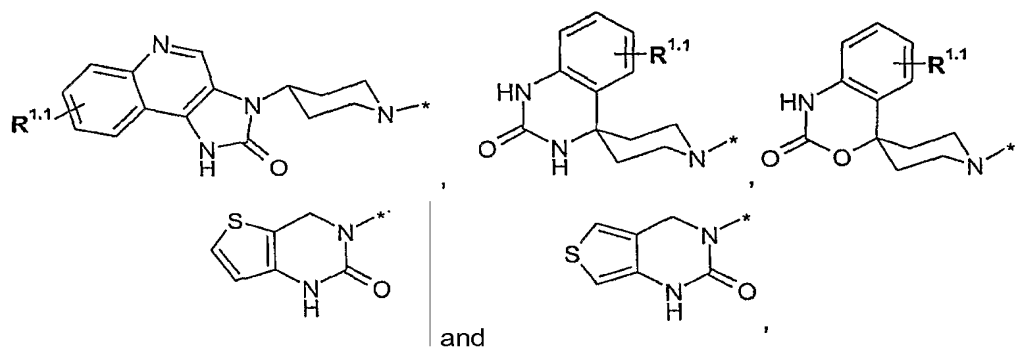
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

5 A third embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

**X** means CH<sub>2</sub>, NH, or O,

**R<sup>1</sup>** means a group selected from

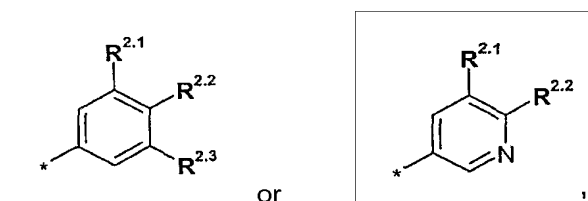




wherein

5  $R^{1.1}$  represents H, Cl, Br, HO-,  $F_3C$ -, or  $H_3C-O$ -,

$R^2$  represents a group having the general formulas II



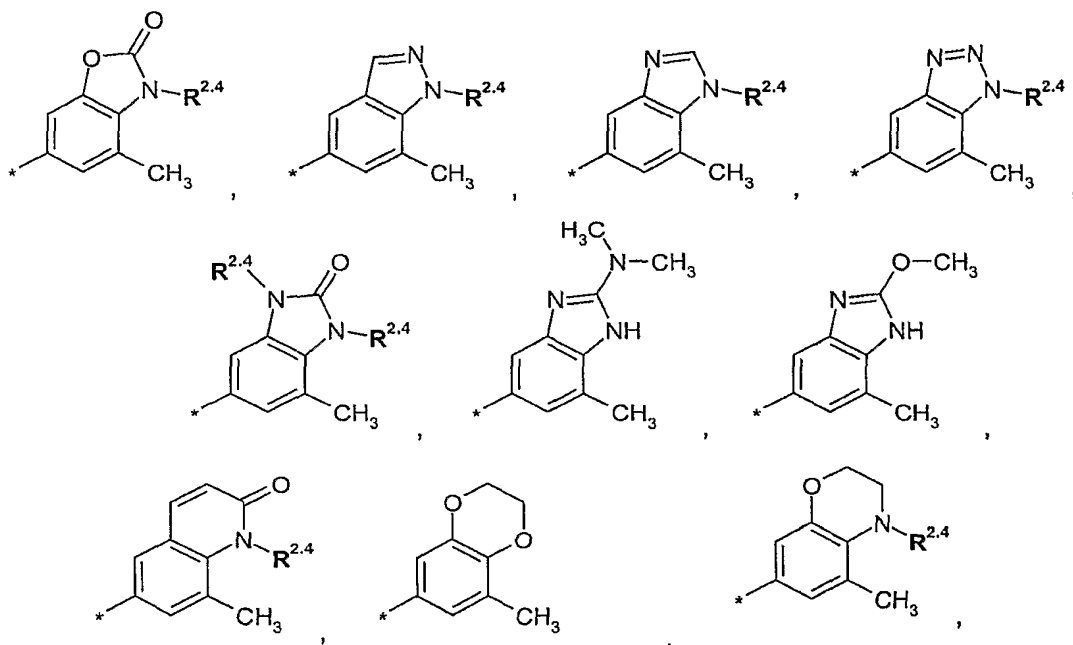
wherein

$R^{2.1}$  represents H, Cl, Br,  $H_3C-O$ -,  $H_3C$ -,  $F_3C$ -, or  $H_3C-H_2C$ -,

10  $R^{2.2}$  represents  $H_2N$ -, HO-,  $H_3C-O$ -,  $H-C(O)-O$ -, or  $H_3C-C(O)-O$ -,

$R^{2.3}$  represents H, Cl, Br,  $H_3C$ -, or  $F_3C$ -, or

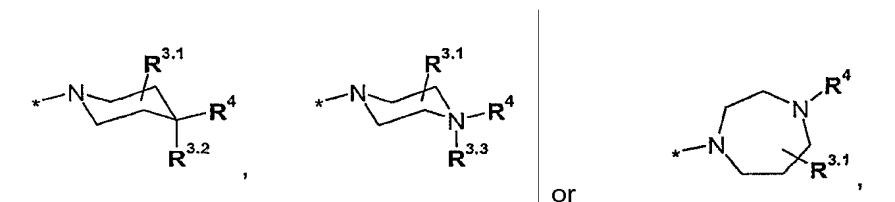
$R^2$  represents a group selected from



wherein

$R^{2,4}$  represents H or  $H_3C$ -,

5  $R^3$  represents a group having the general formula III



wherein

$R^{3,1}$  represents H or  $H_3C$ -,

$R^{3,2}$  represents H or  $H_3C$ -, and

10  $R^{3,3}$  represents a free electron pair or the oxygen atom,

$R^4$  represents a 4- to 7-member oxicycloalkyl group, which may optionally be substituted by  $R^{4.1}$ ,  
and

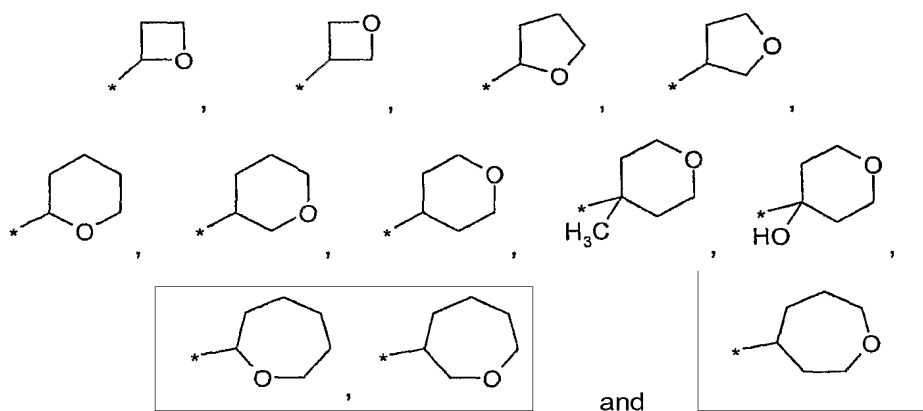
$R^{4.1}$  represents HO- or  $C_{1-3}$ -alkyl-,

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof,  
the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the  
physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A preferred third embodiment of the present invention comprises compounds of the above  
general formula I in which

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^3$  are defined as described above under the second embodiment, and

$R^4$  means a group selected from

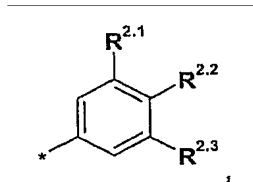


the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof,  
the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the  
physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A fourth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

**X**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>3</sup>** and **R<sup>4</sup>** are defined as described above under the third embodiment and

**R<sup>2</sup>** means a group having the general formula II



wherein

**R<sup>2.1</sup>** represents H, Cl, Br, H<sub>3</sub>C-O-, H<sub>3</sub>C-, F<sub>3</sub>C-, or H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-,

**R<sup>2.2</sup>** represents H<sub>2</sub>N-, HO-, H<sub>3</sub>C-O-, H-C(O)-O-, or H<sub>3</sub>C-C(O)-O-,

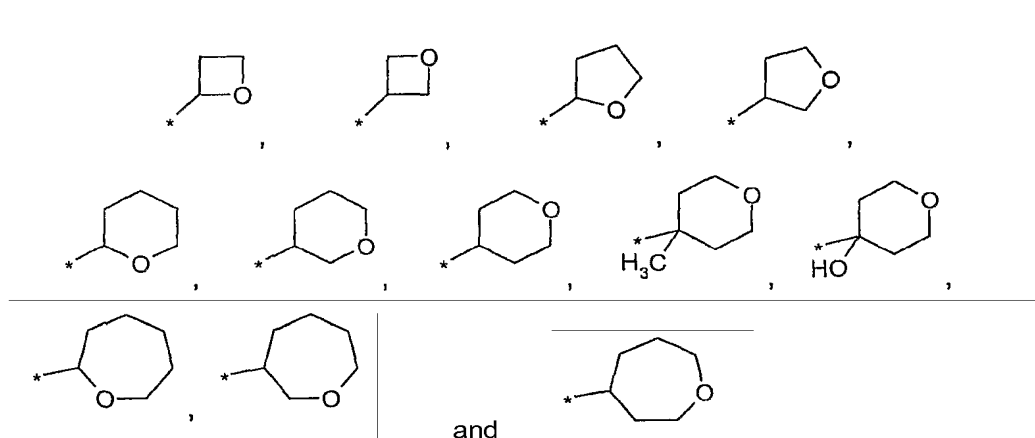
**R<sup>2.3</sup>** represents H, Cl, Br, H<sub>3</sub>C-, or F<sub>3</sub>C-,

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A preferred fourth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

**X**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, and **R<sup>3</sup>** are defined as described above under fourth embodiment, and

**R<sup>4</sup>** means a group selected from



5

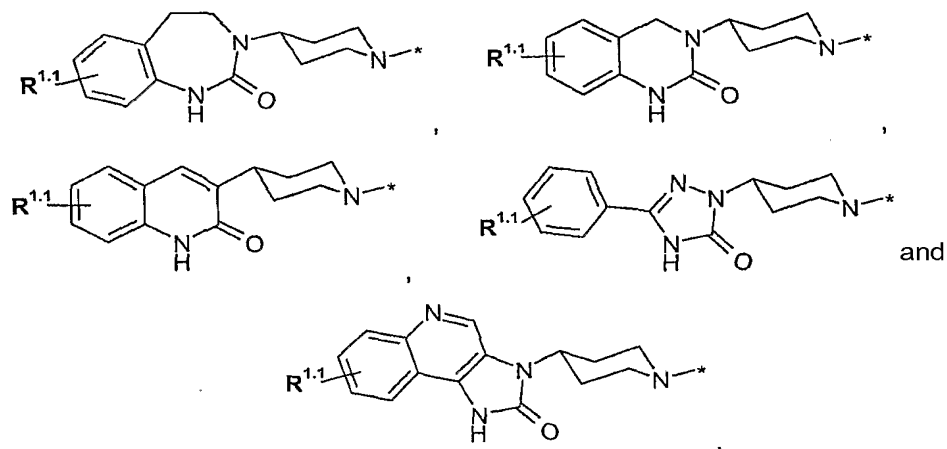
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A fifth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

**X** means CH<sub>2</sub>, NH, or O,

10

**R<sup>1</sup>** means a group selected from

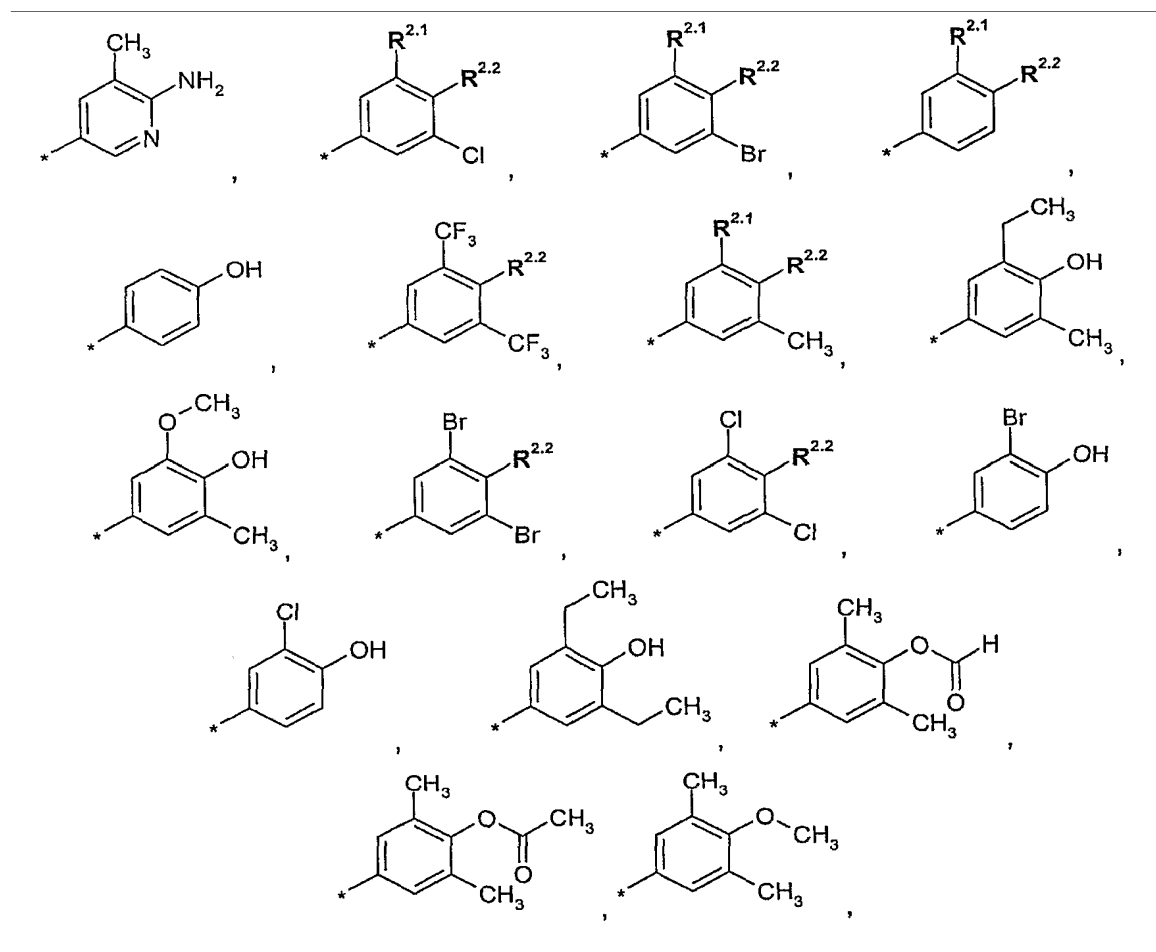


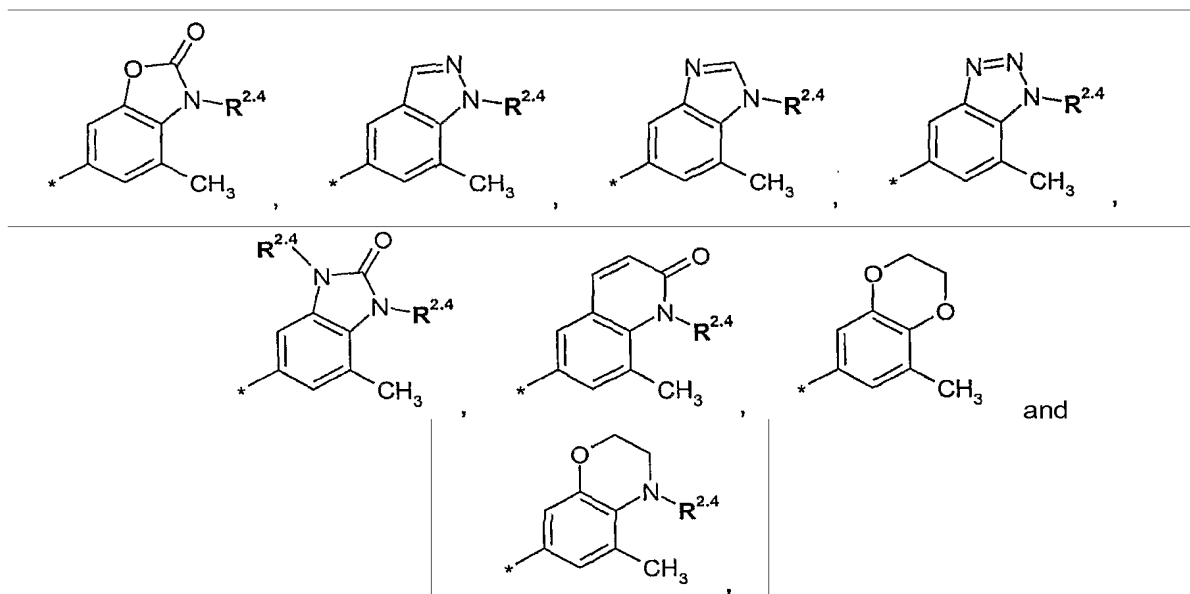


wherein

$R^{1.1}$  represents H or  $H_3C-O-$ ,

$R^2$  means a group selected from





5

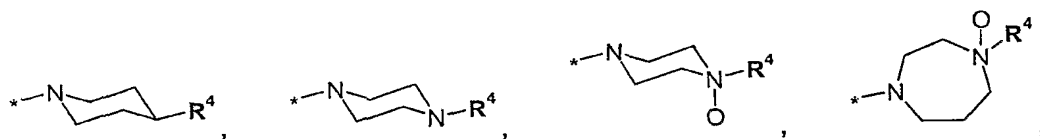
wherein

**R<sup>2.1</sup>** represents H<sub>3</sub>C- or F<sub>3</sub>C-,

**R<sup>2.2</sup>** represents H<sub>2</sub>N- or HO-,

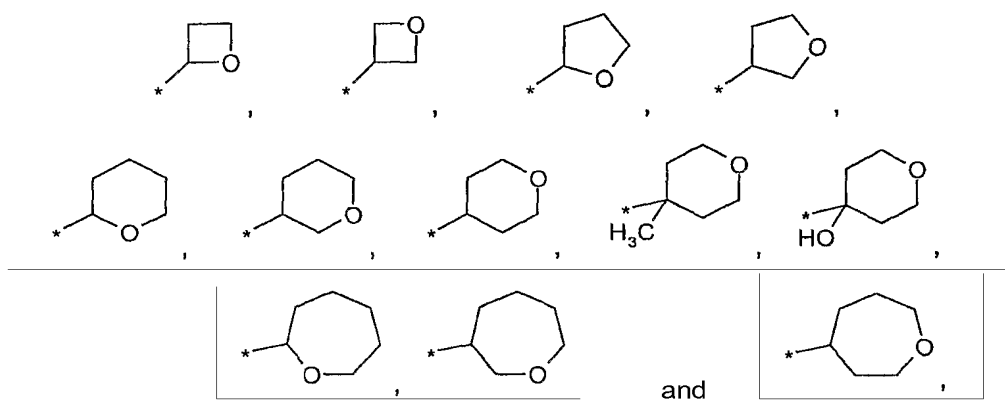
**R<sup>2.4</sup>** represents H or H<sub>3</sub>C-,

10 **R<sup>3</sup>** means a group selected from



and

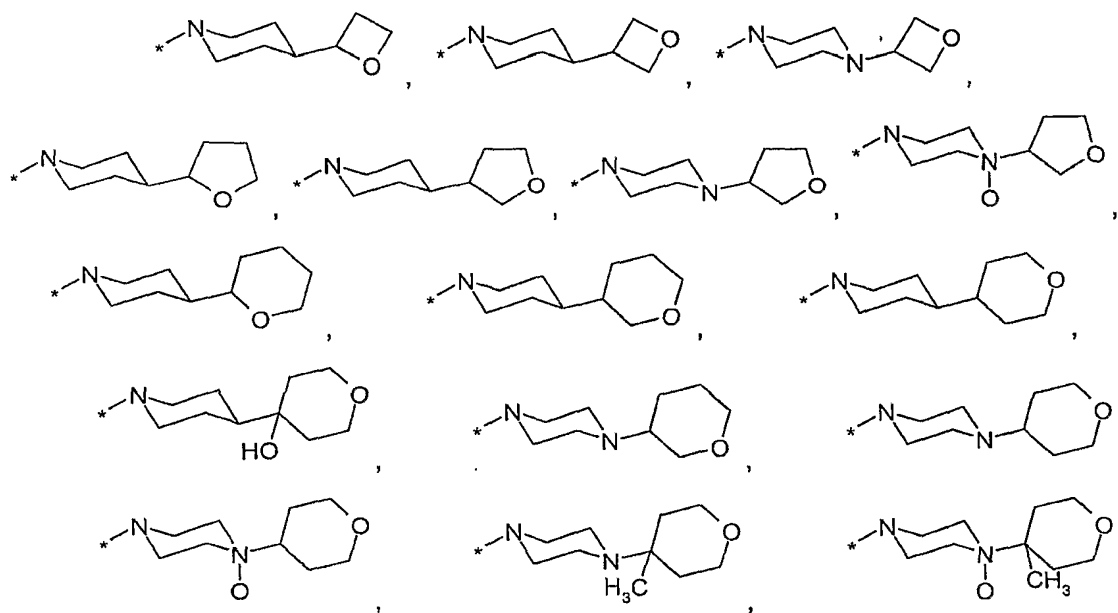
**R<sup>4</sup>** means a group selected from

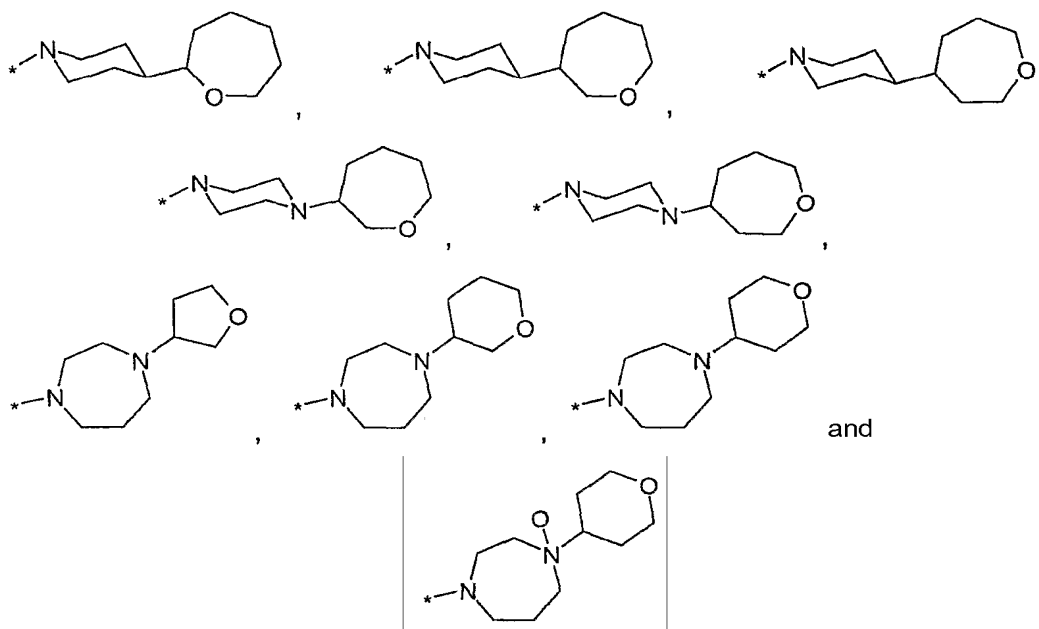


5 the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A preferred fifth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

10 **R**<sup>1</sup>, **R**<sup>2</sup>, and **X** are defined as described above under the fifth embodiment, and **-R**<sup>3</sup>-**R**<sup>4</sup> together mean a group selected from



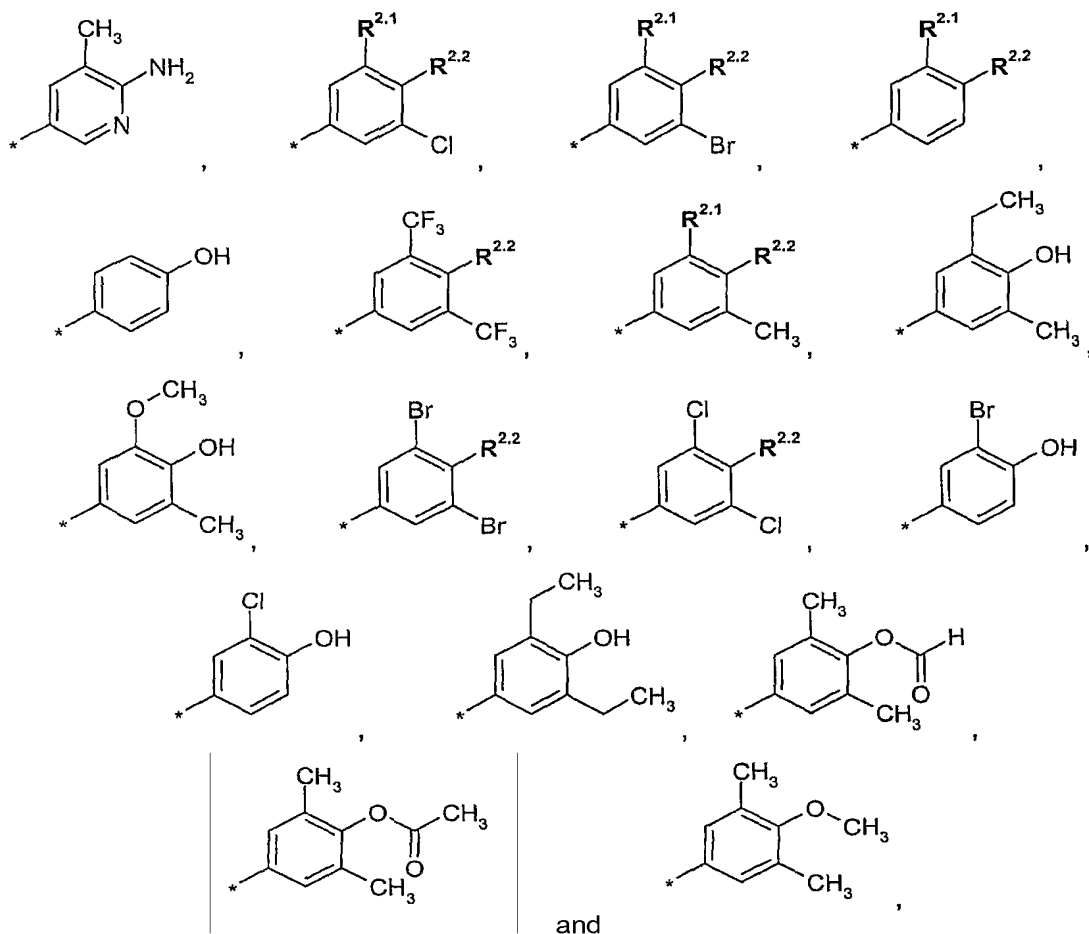


- 5 the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A sixth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

- 10 **X**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>3</sup>**, and **R<sup>4</sup>** are defined as described above under the fifth embodiment, and

**R<sup>2</sup>** represents a group selected from



wherein

$R^{2.1}$  represents  $H_3C-$  or  $F_3C-$ ,

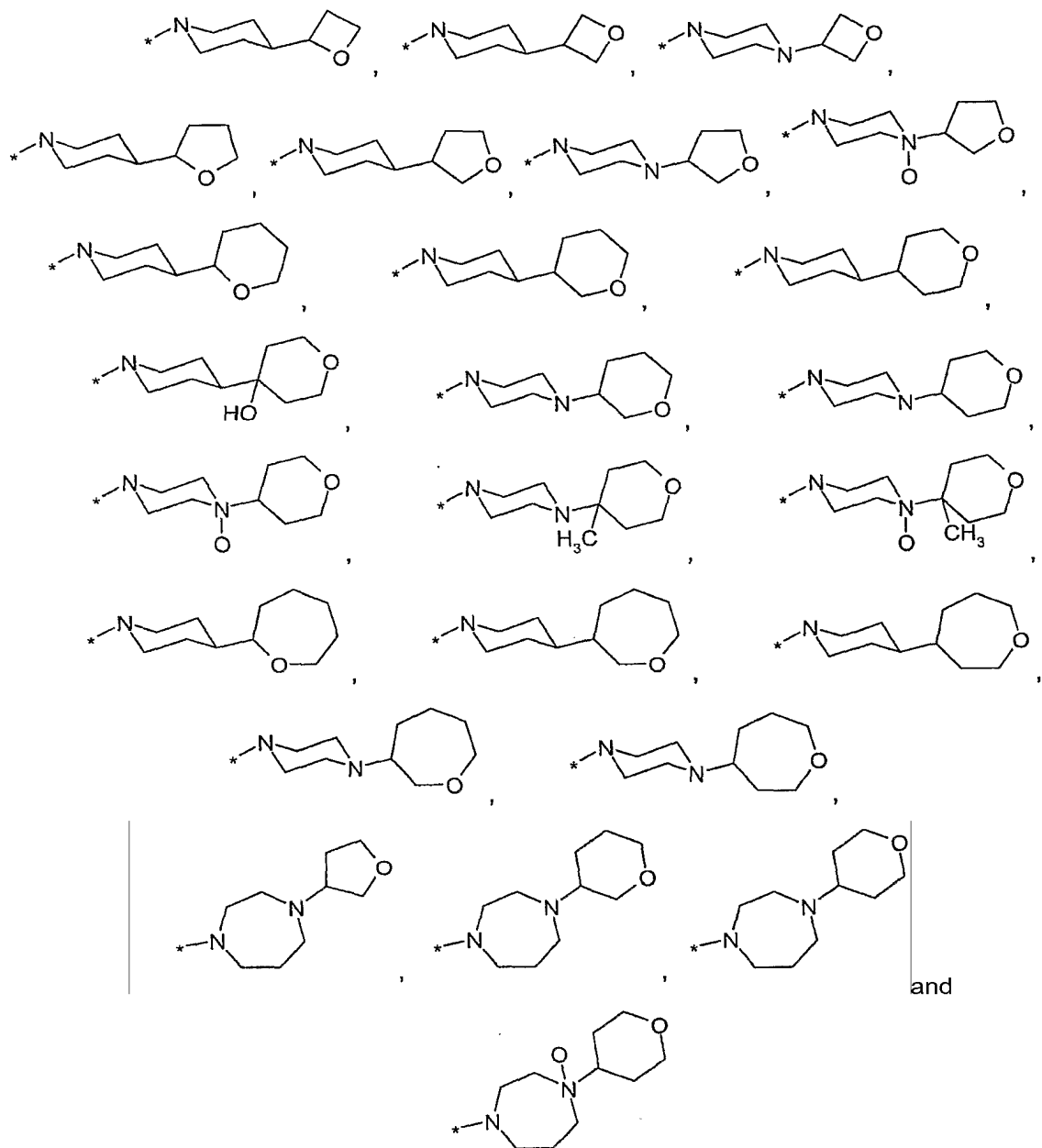
5  $R^{2.2}$  represents  $H_2N-$  or  $HO-$ ,

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

A preferred sixth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

10

**R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>** and **X** are defined as described above under the sixth embodiment, and **-R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>** together mean a group selected from

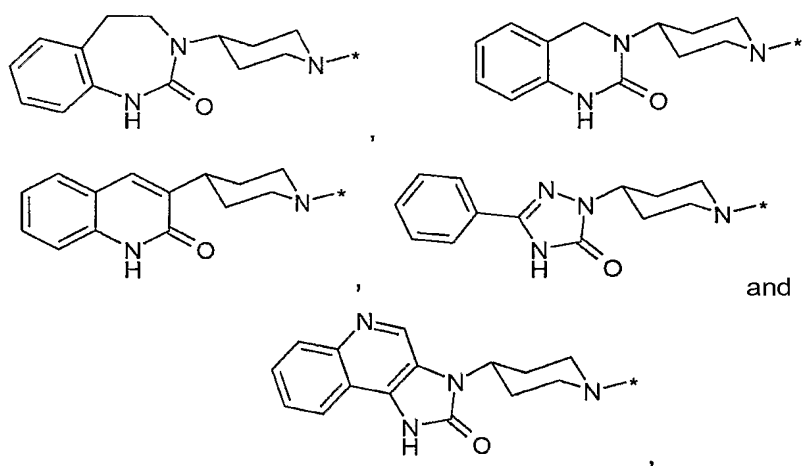


the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

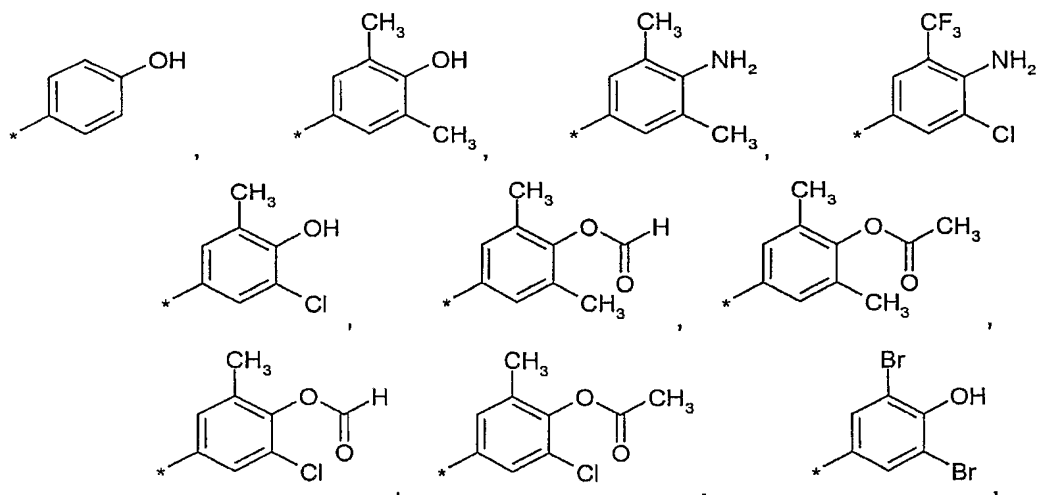
A seventh embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

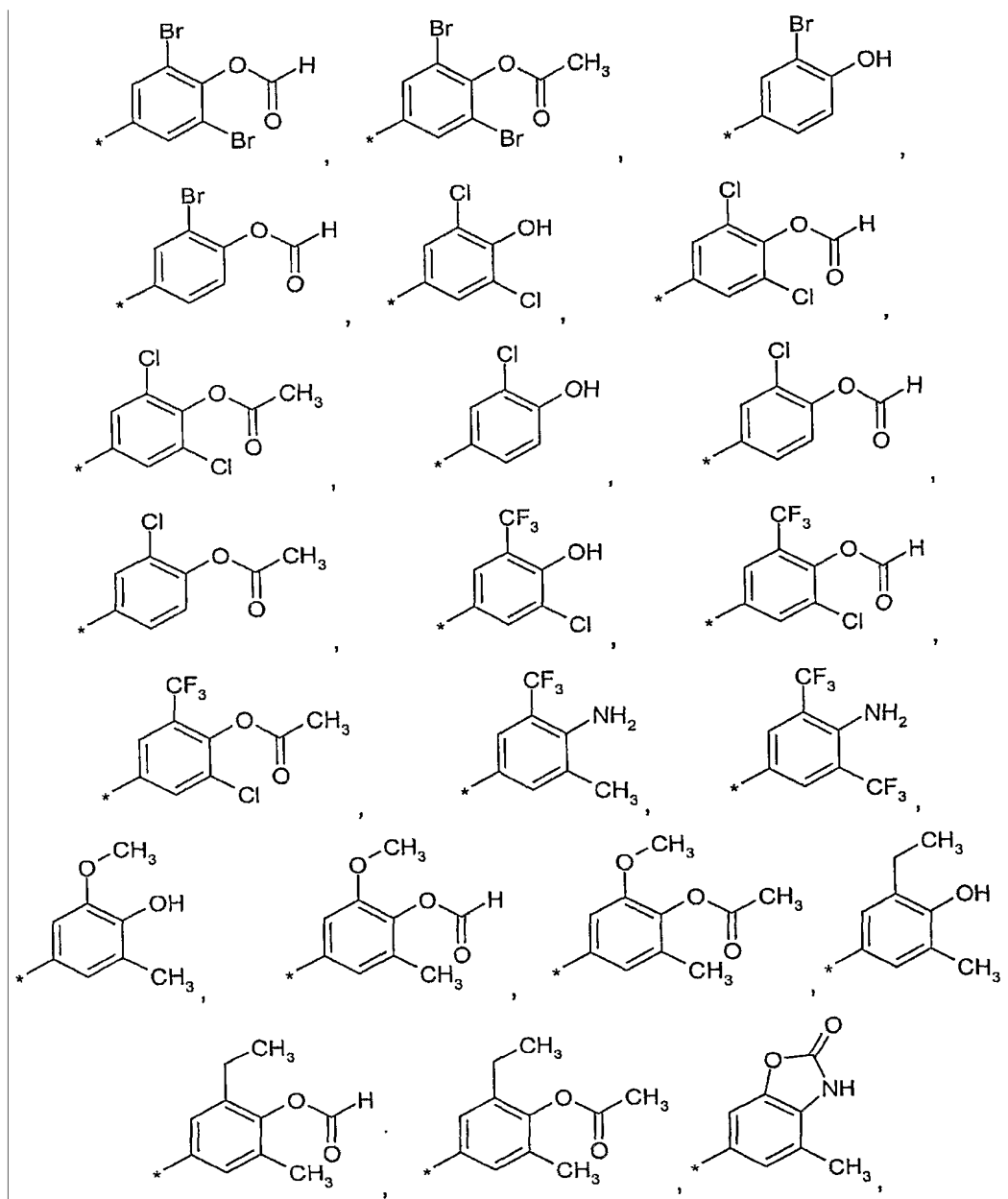
5

$R^1$  means a group selected from

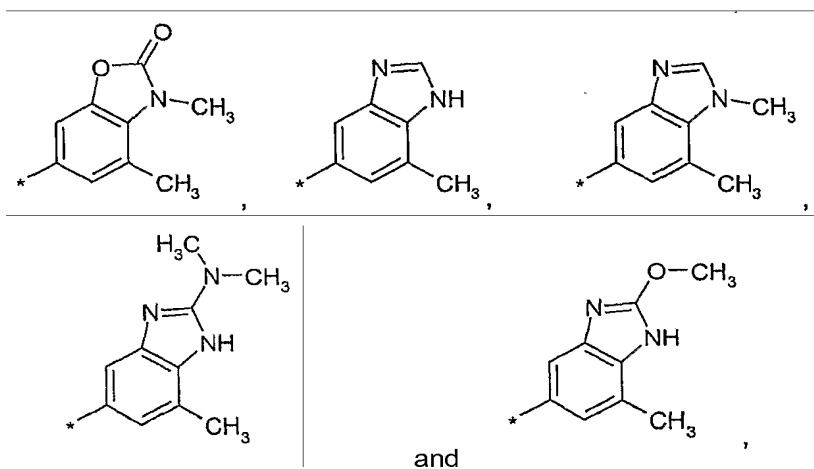


$R^2$  means a group selected from

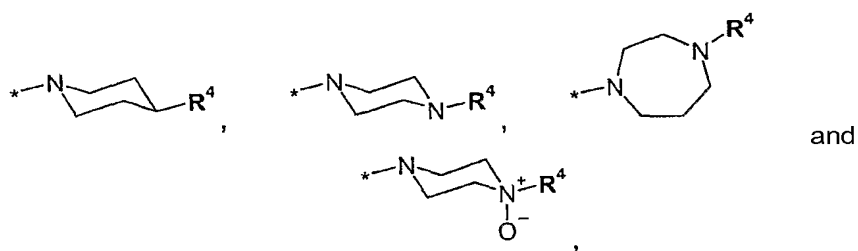






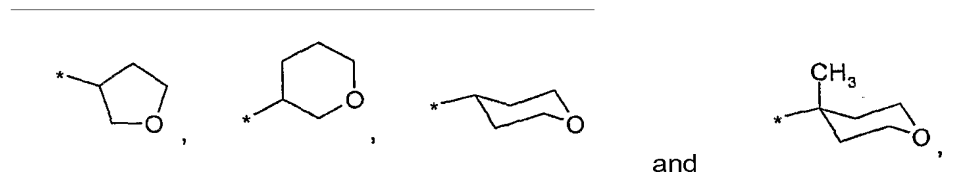


$R^3$  means a group selected from



5

$R^4$  means a group selected from



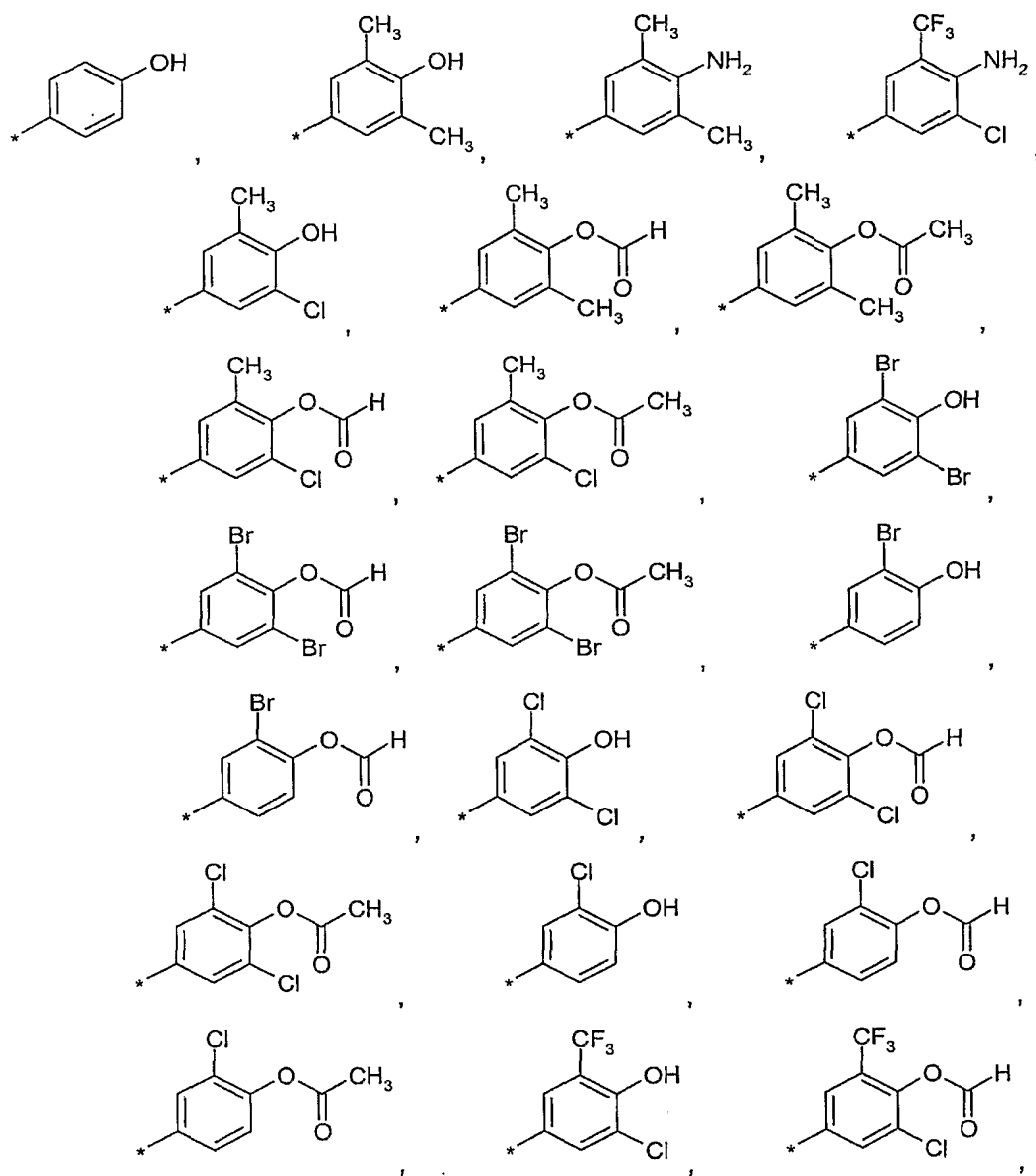
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

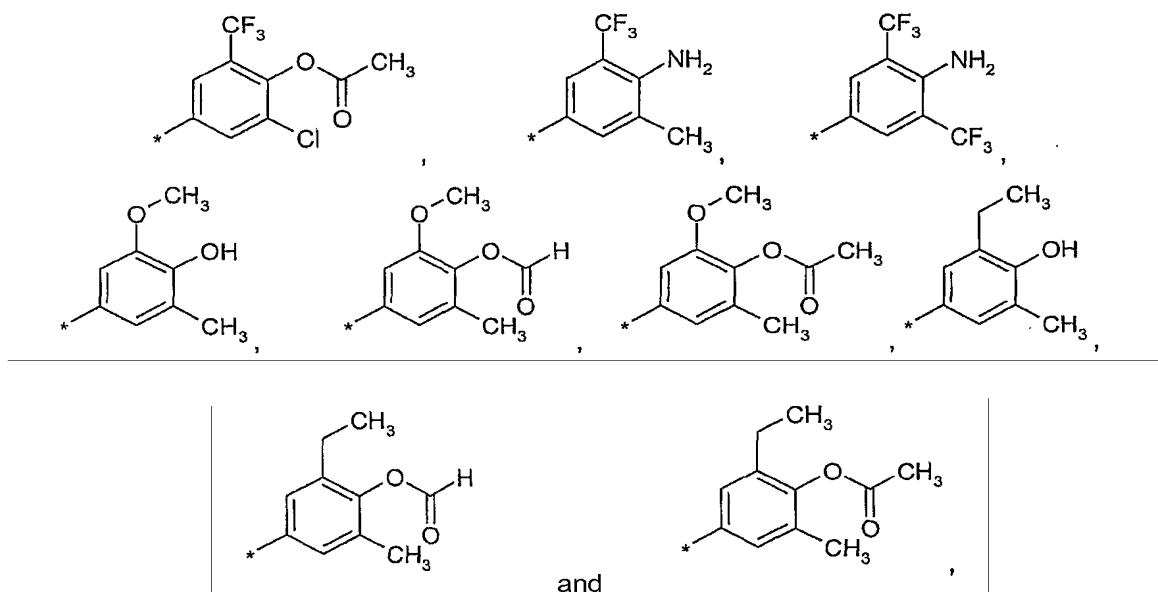
10

A preferred seventh embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

**X**, **R**<sup>1</sup>, **R**<sup>3</sup>, and **R**<sup>4</sup> are defined as described above under the seventh embodiment, and

**R**<sup>2</sup> represents a group selected from



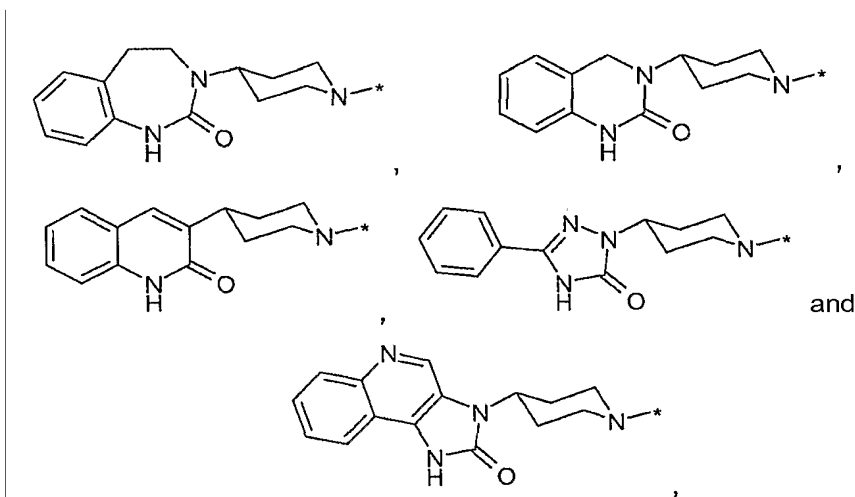


the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the

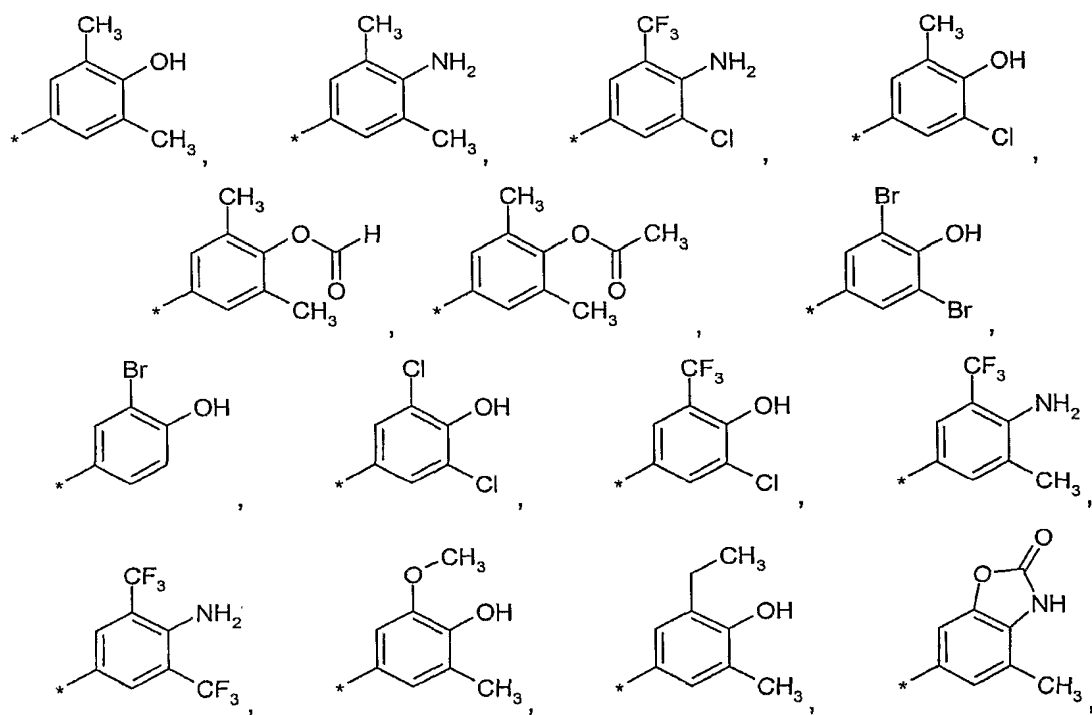
5 physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

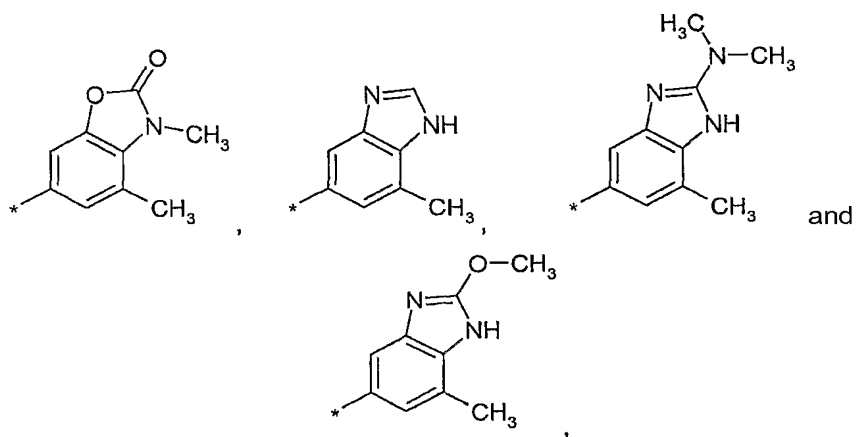
An eighth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

**R<sup>1</sup>** means a group selected from

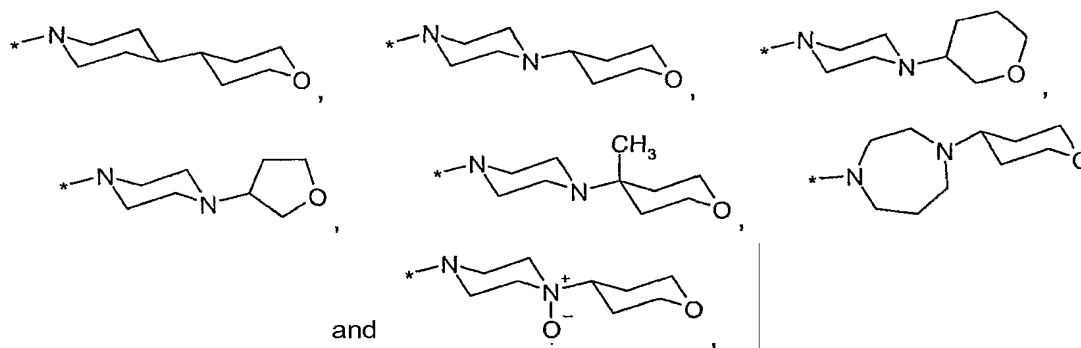


$R^2$  means a group selected from





$R^3$ - $R^4$  together mean a group selected from



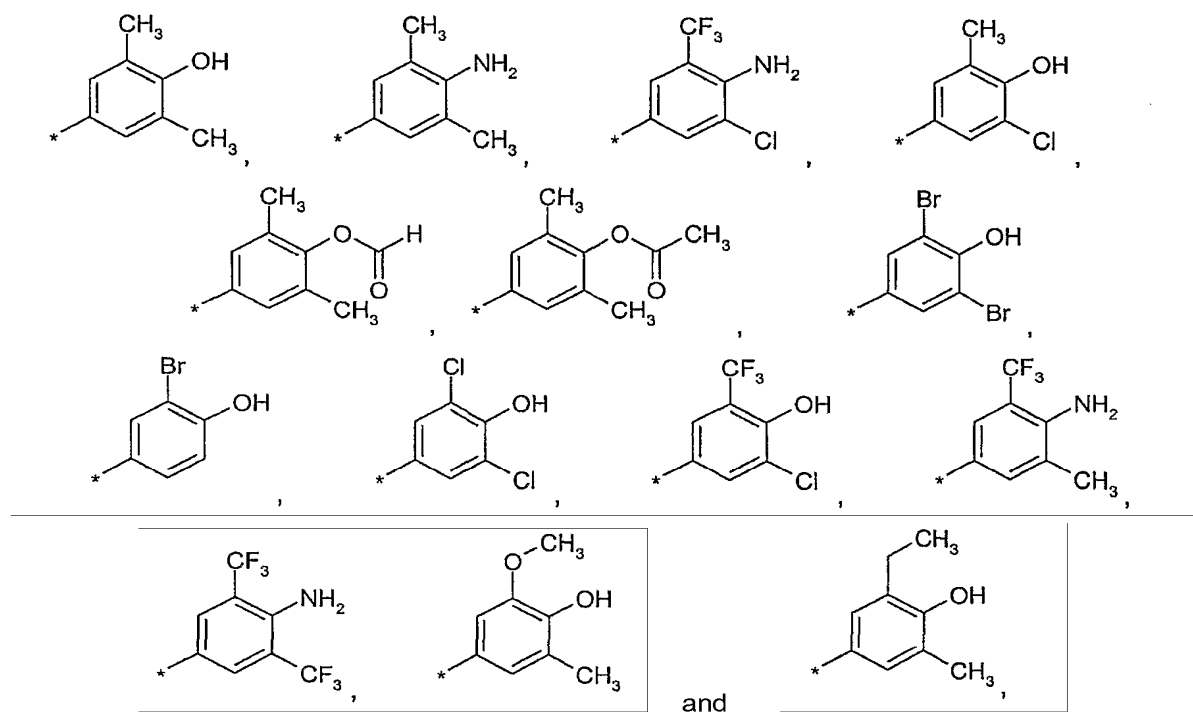
5

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular their physiologically compatible salts, with inorganic or organic acids or bases.

10 A preferred eighth embodiment of the present invention comprises compounds of the above general formula I in which

$X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  are defined as described above under the eighth embodiment, and

$R^2$  means a group selected from

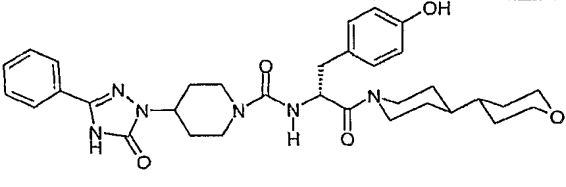
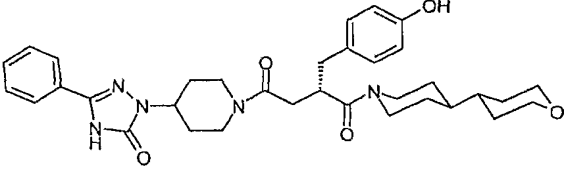
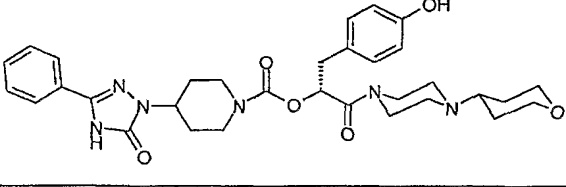
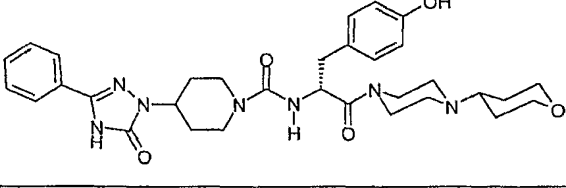
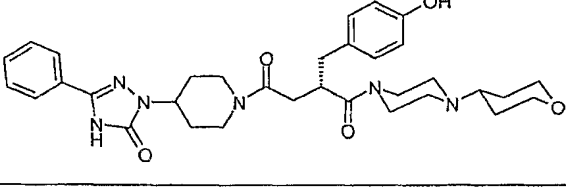
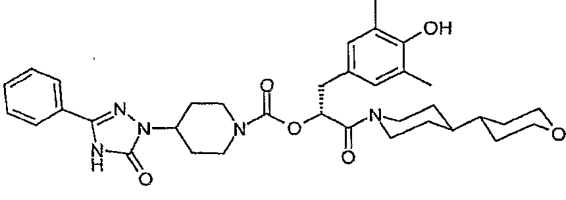
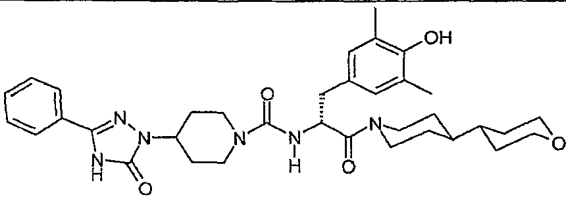


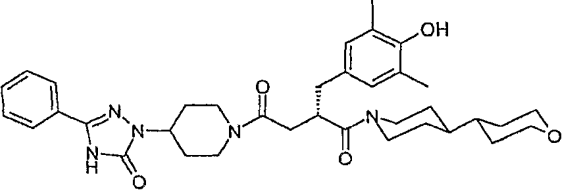
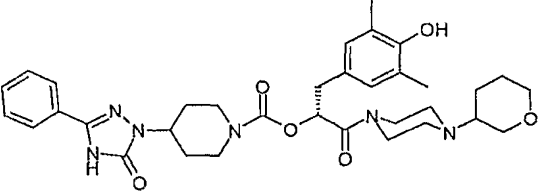
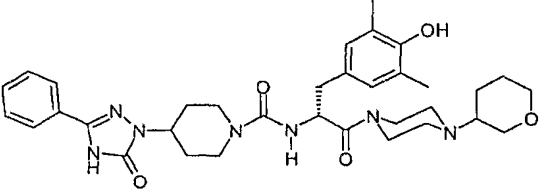
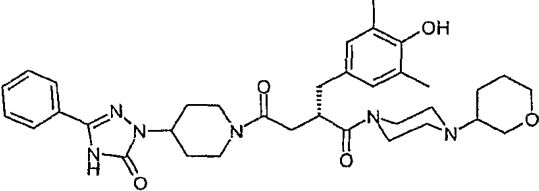
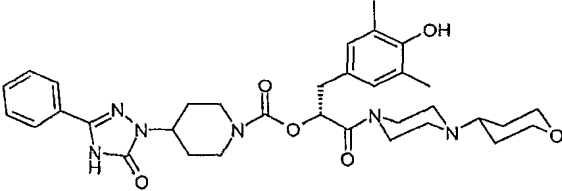
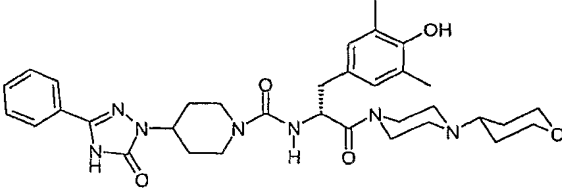
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

5

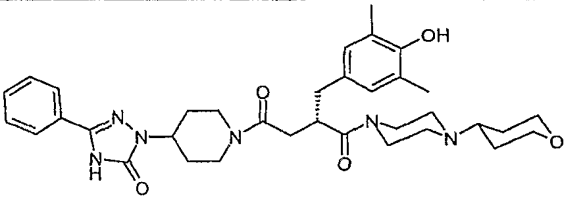
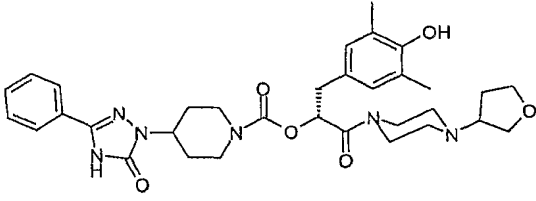
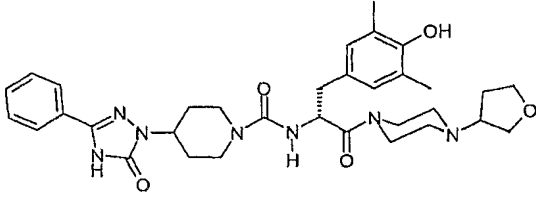
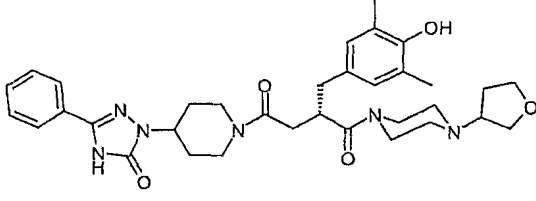
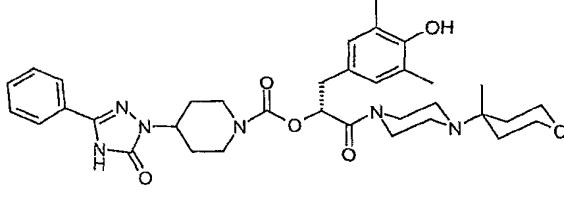
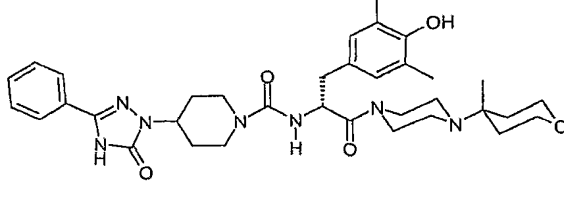
The following compounds are cited as particularly preferred compounds of the above general formula I:

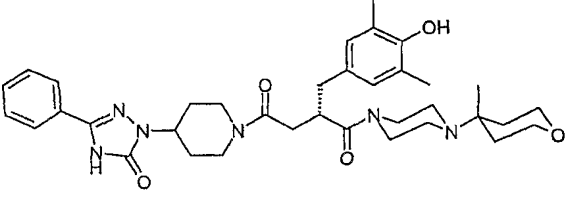
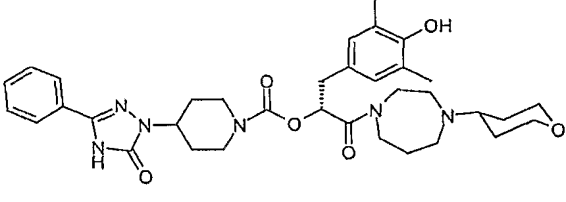
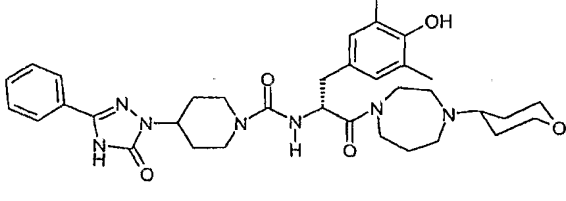
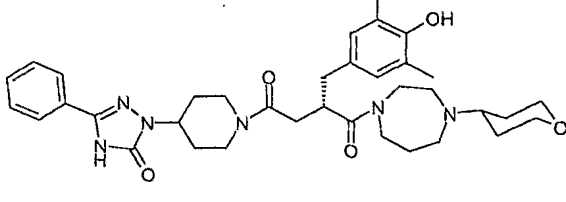
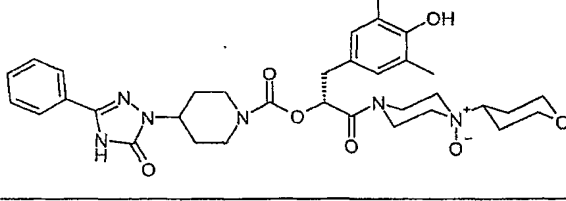
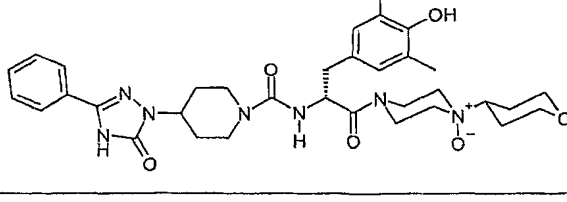
NO.	Structure
(1)	

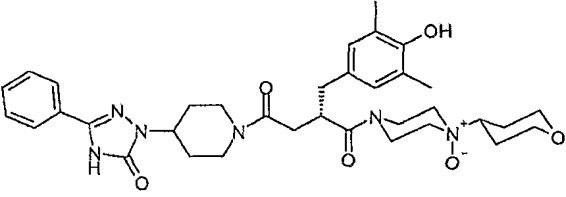
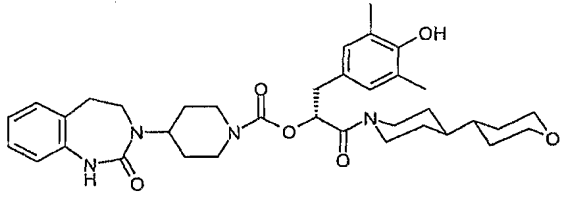
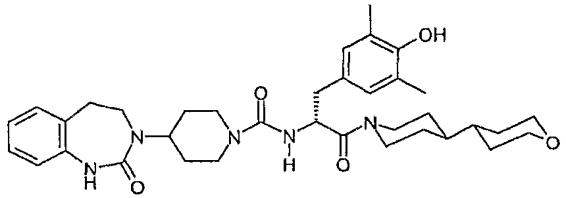
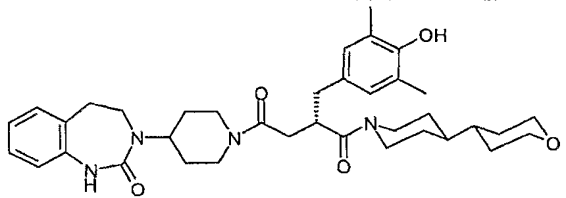
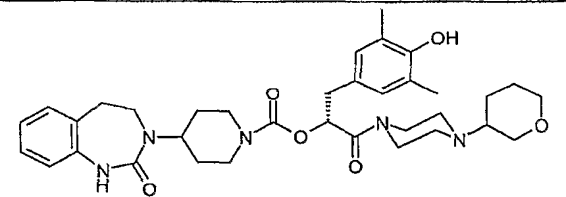
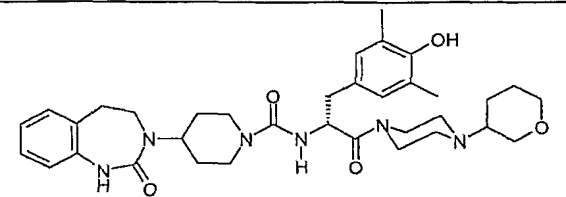
NO.	Structure
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

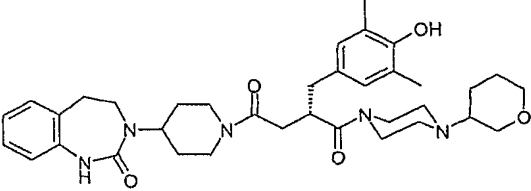
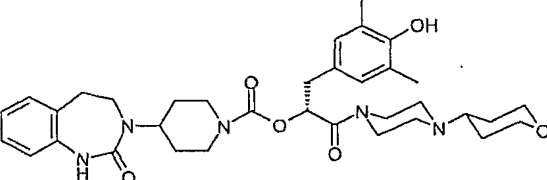
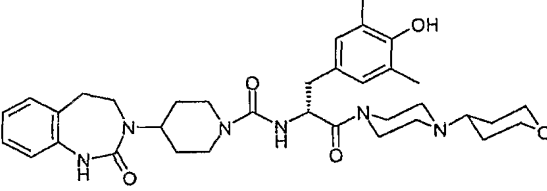
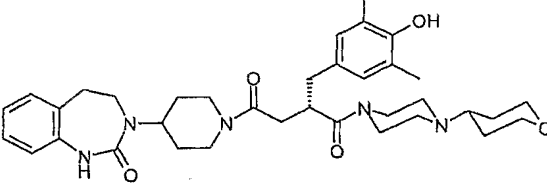
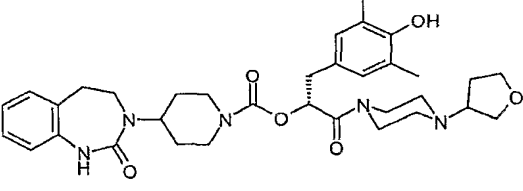
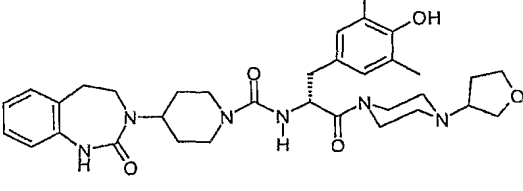
NO.	Structure
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

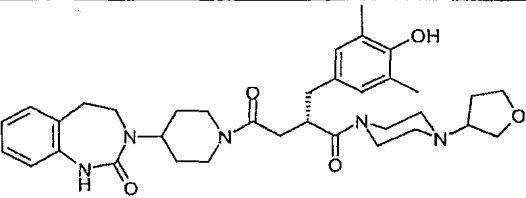
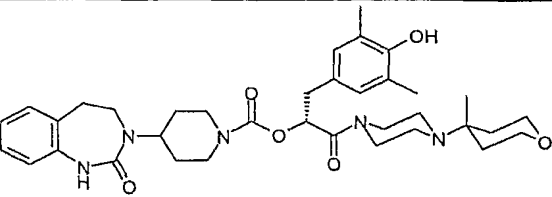
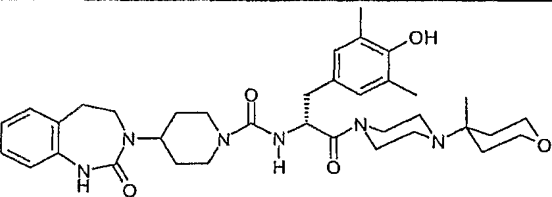
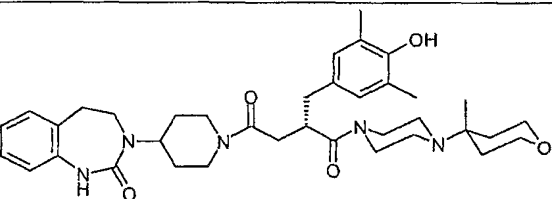
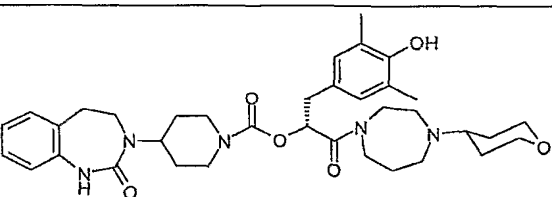
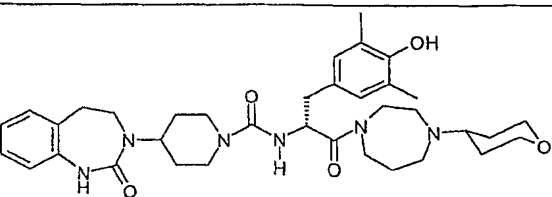


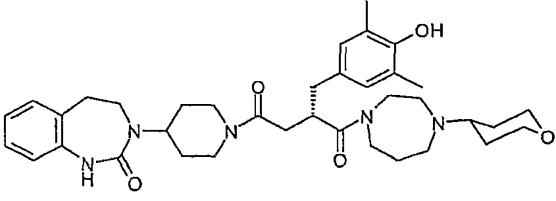
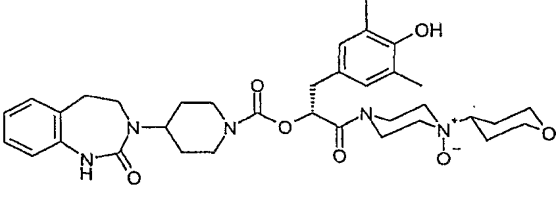
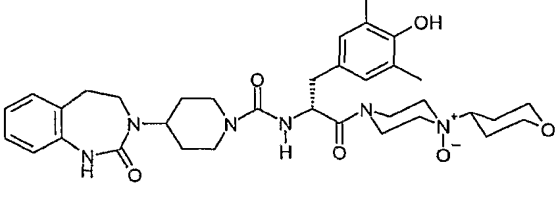
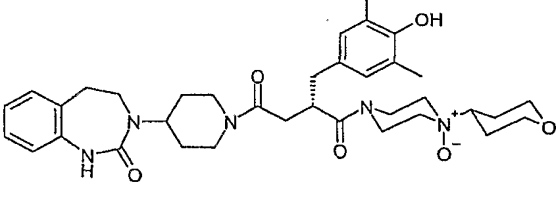
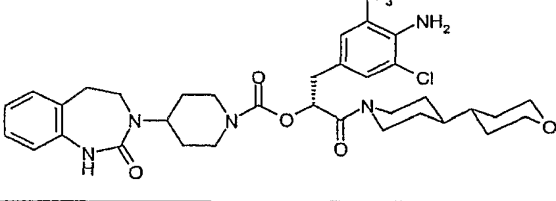
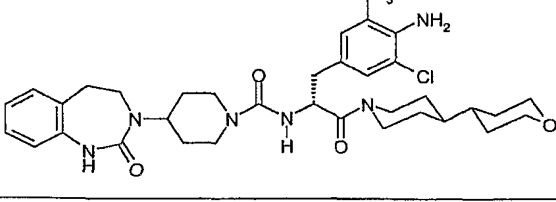
NO.	Structure
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

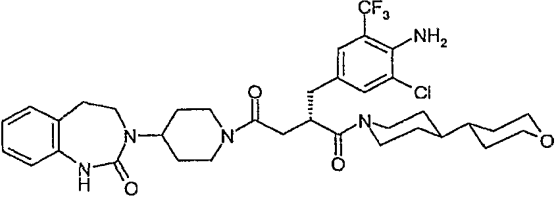
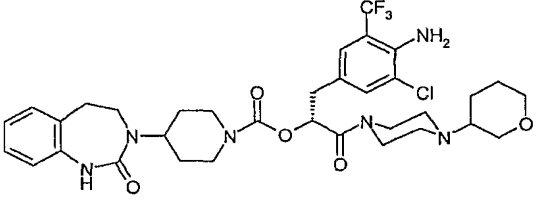
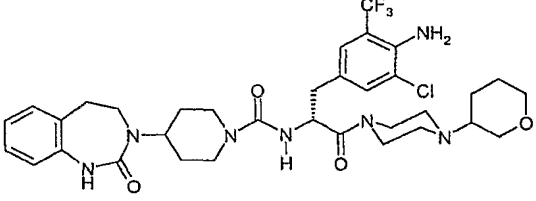
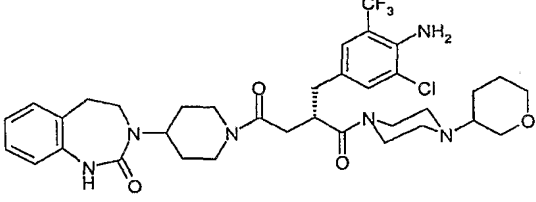
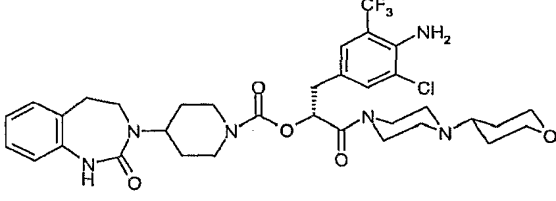
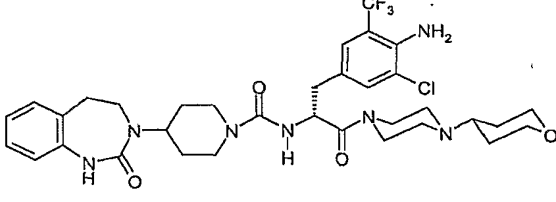
NO.	Structure
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	

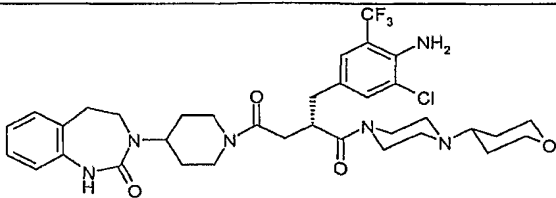
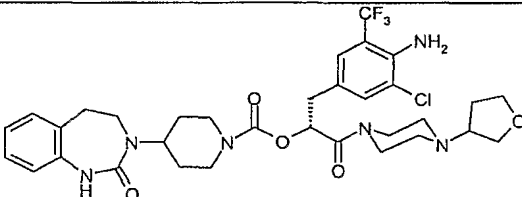
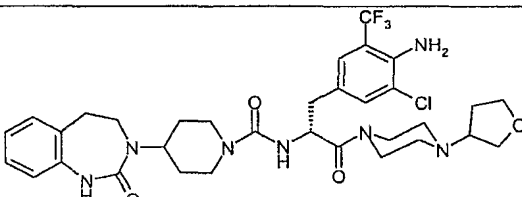
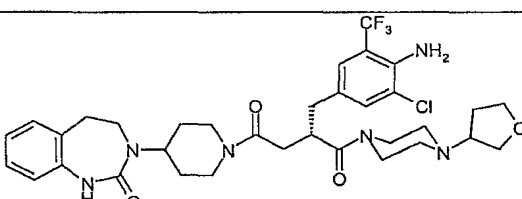
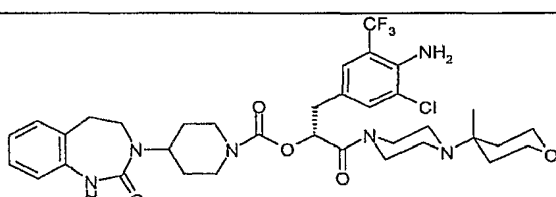
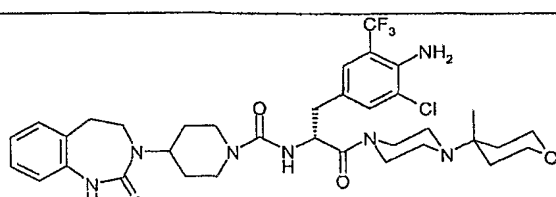
NO.	Structure
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

NO.	Structure
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	

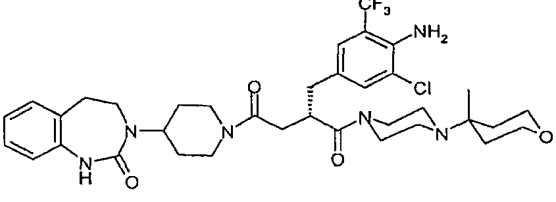
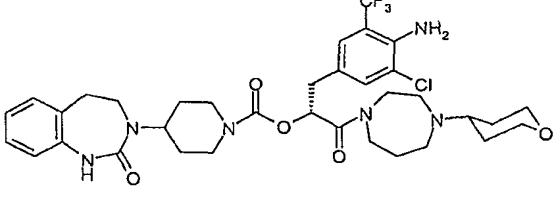
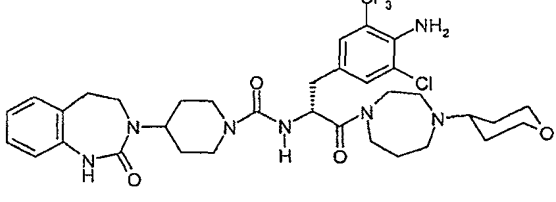
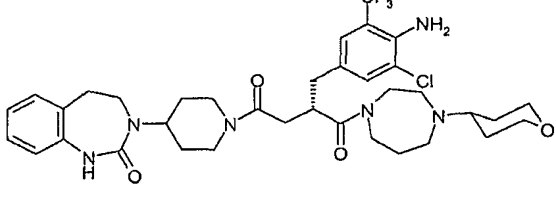
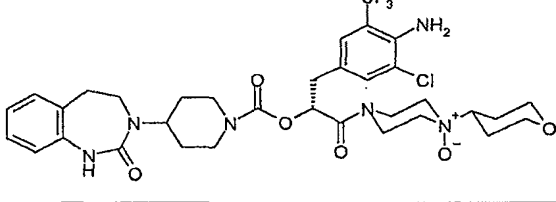
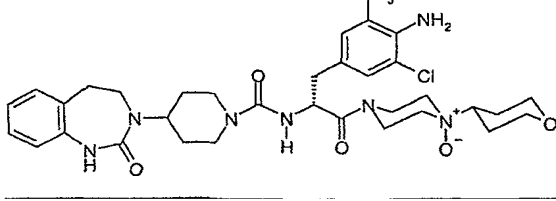
NO.	Structure
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	

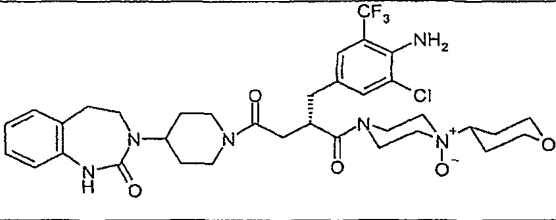
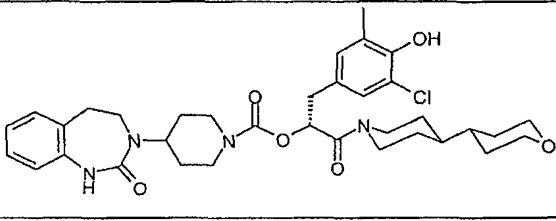
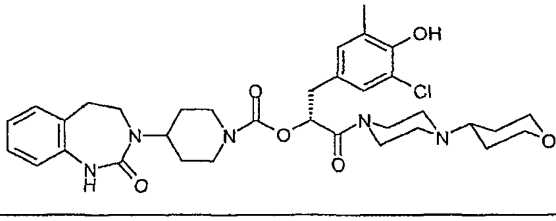
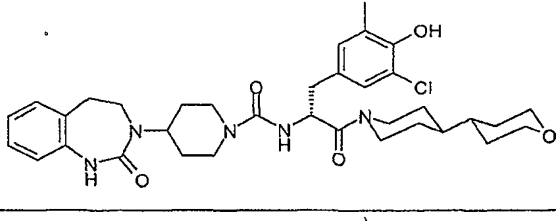
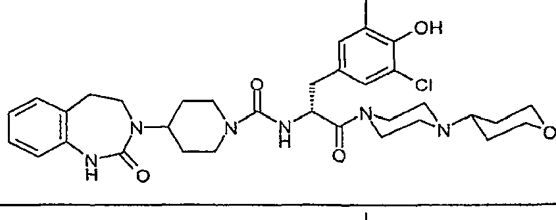
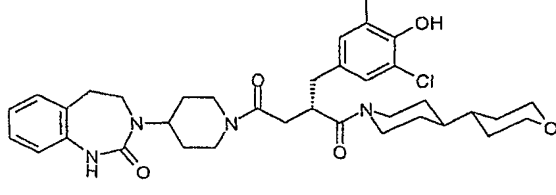
NO.	Structure
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	

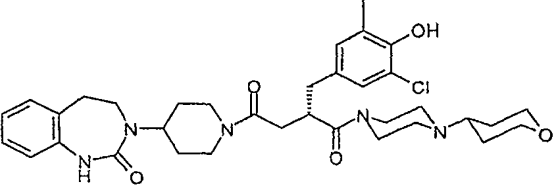
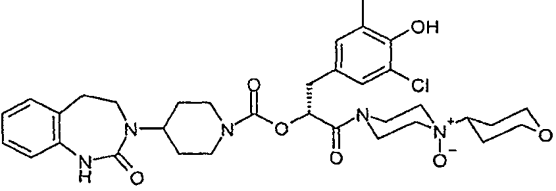
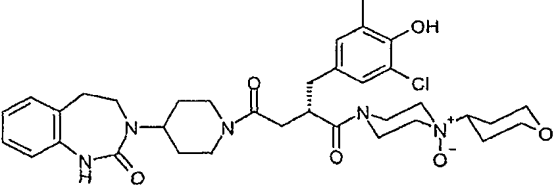
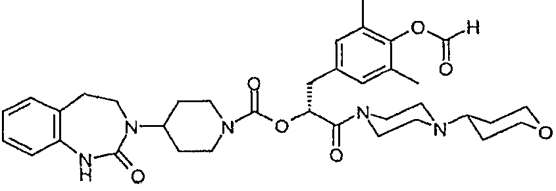
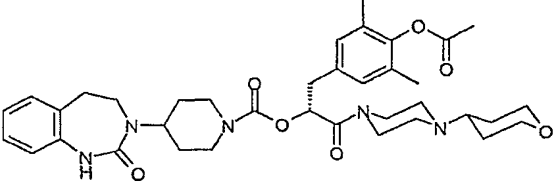
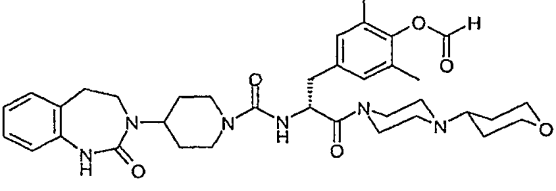
NO.	Structure
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

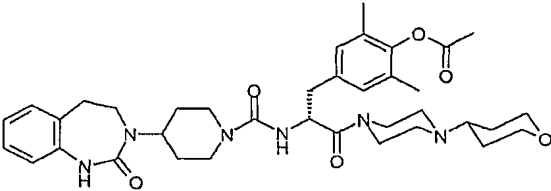
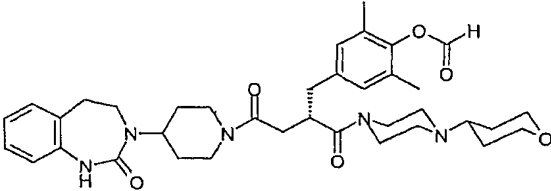
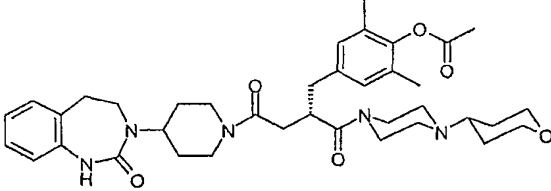
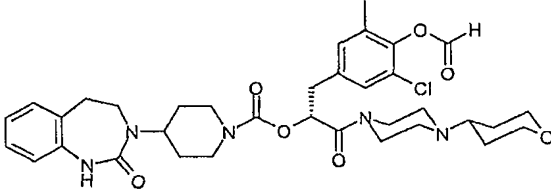
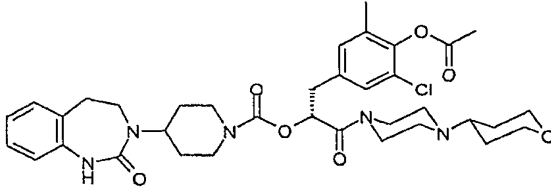
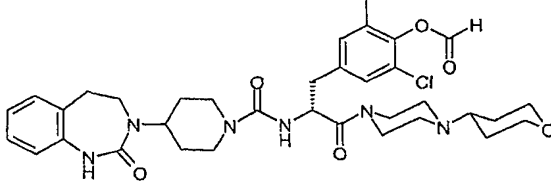
NO.	Structure
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	

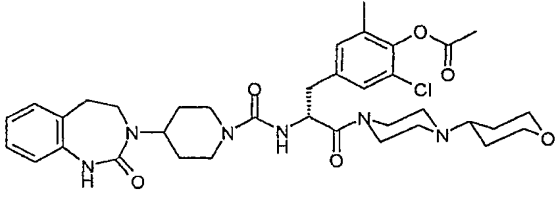
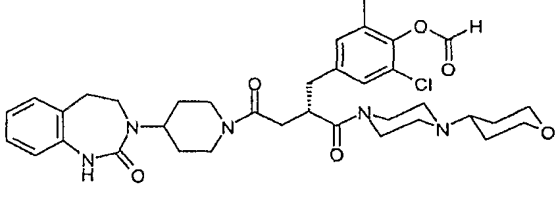
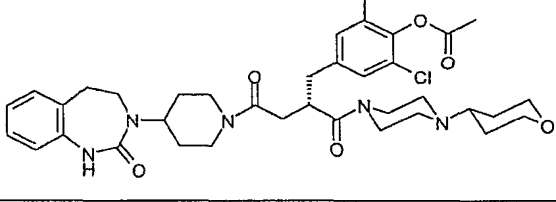
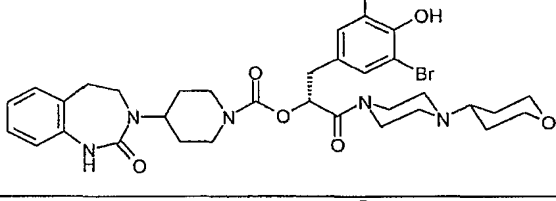
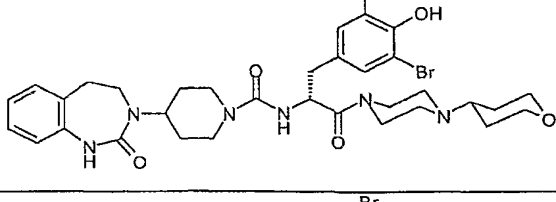
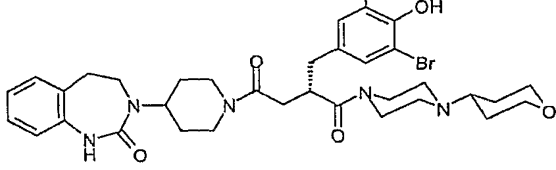


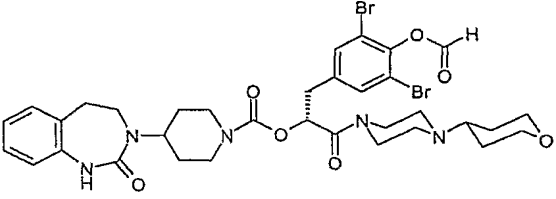
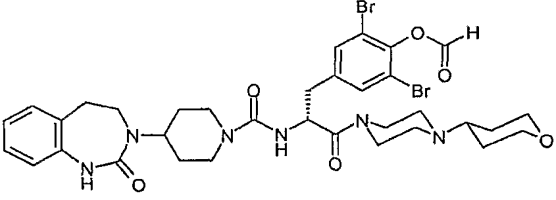
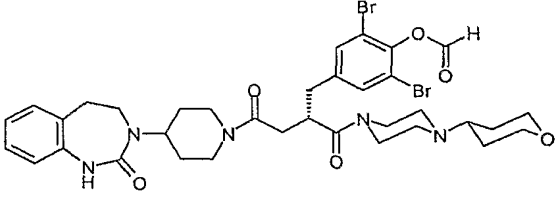
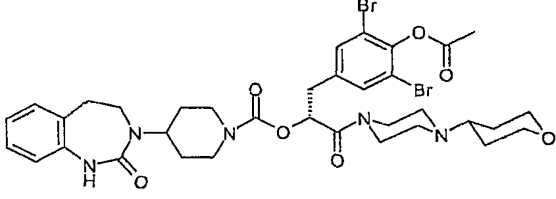
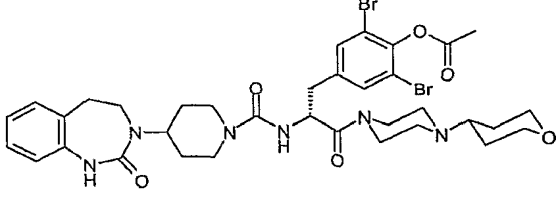
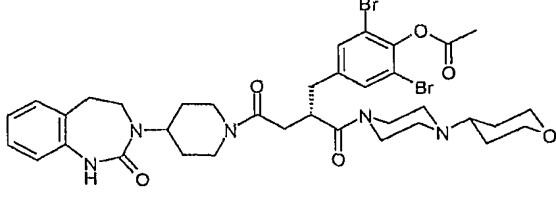
NO.	Structure
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	

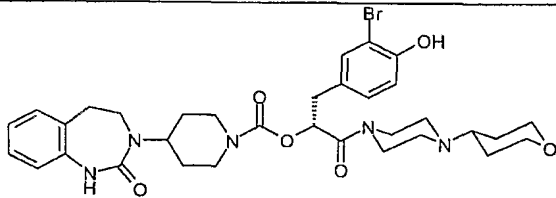
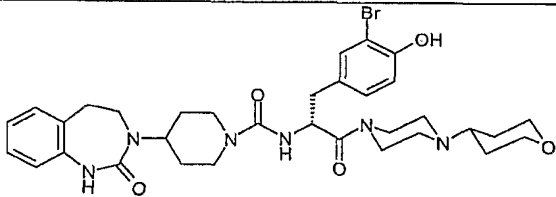
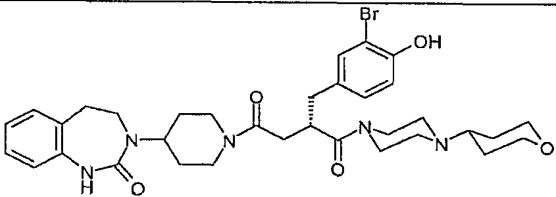
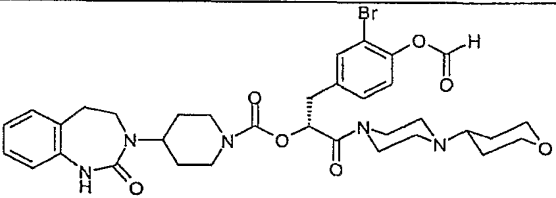
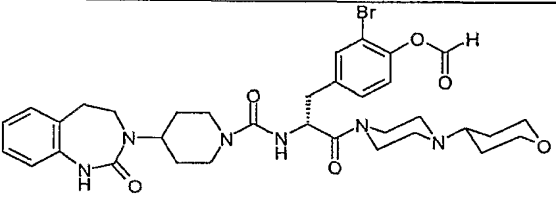
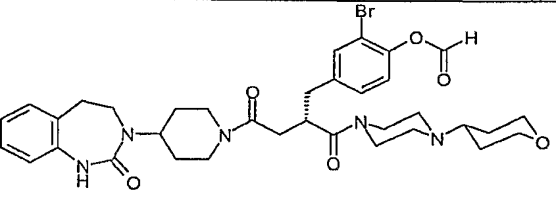
NO.	Structure
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	

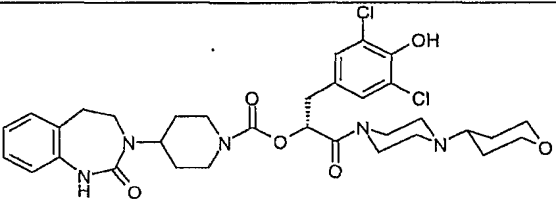
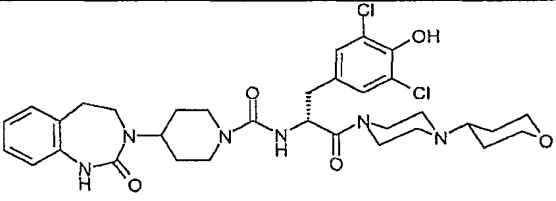
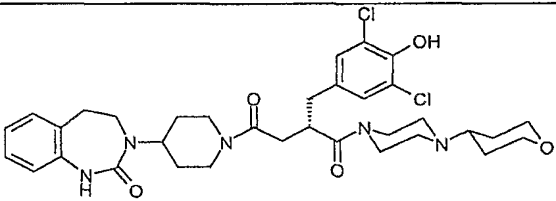
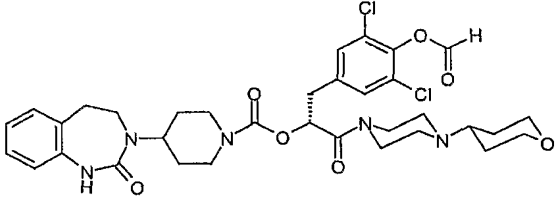
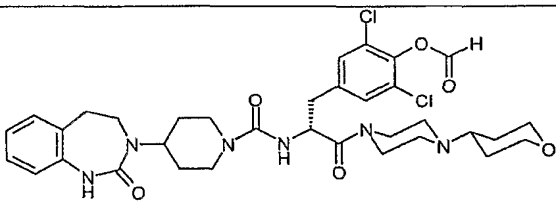
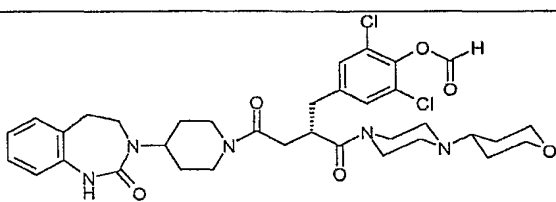
NO.	Structure
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

NO.	Structure
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(84)	

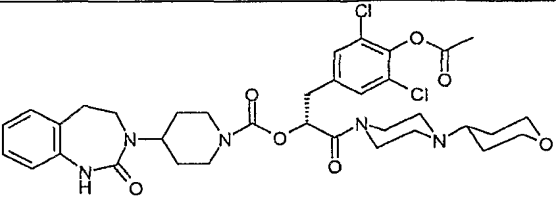
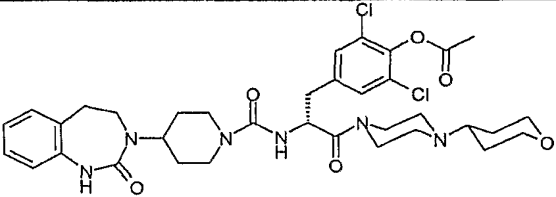
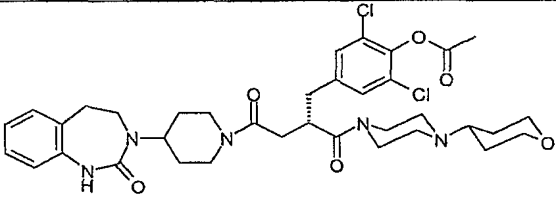
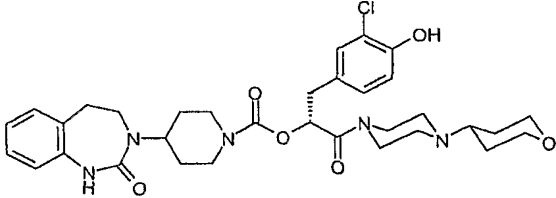
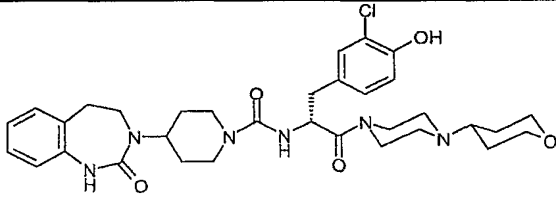
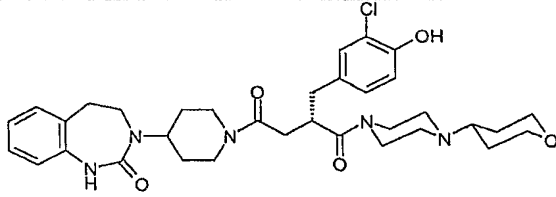
NO.	Structure
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	

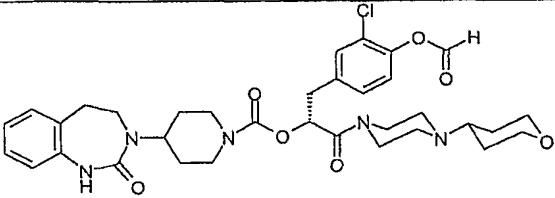
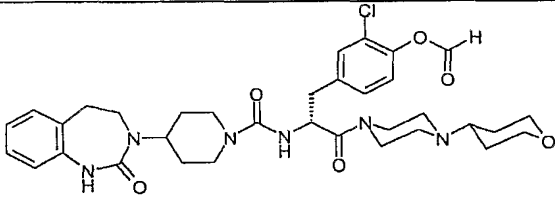
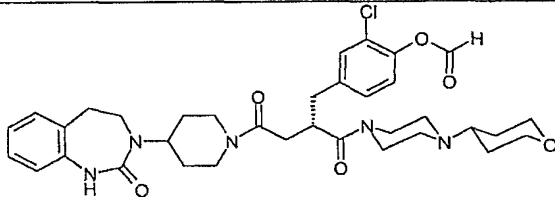
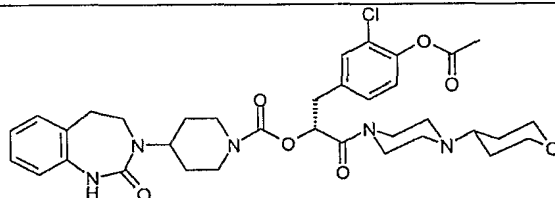
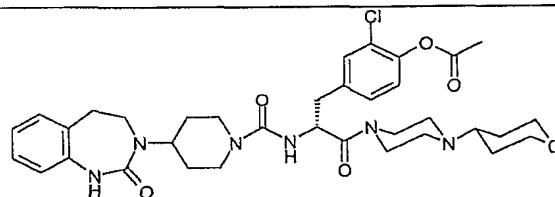
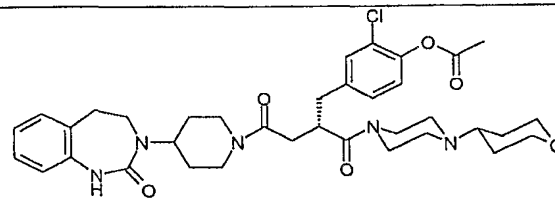
NO.	Structure
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

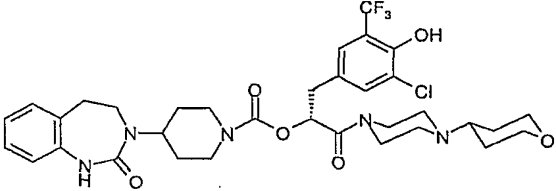
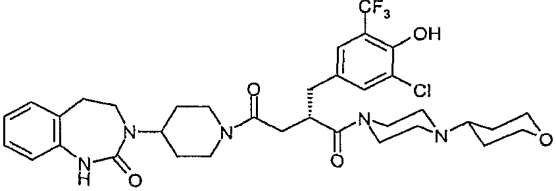
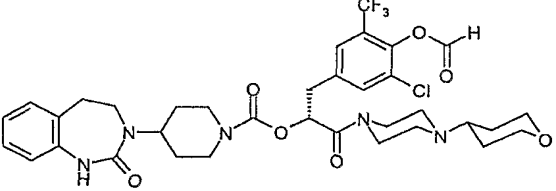
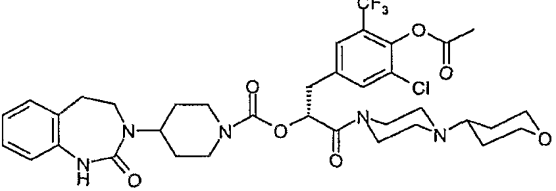
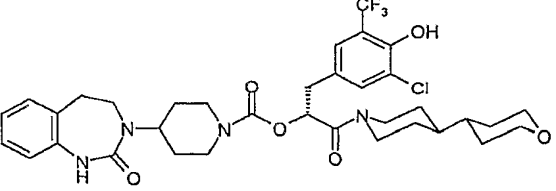
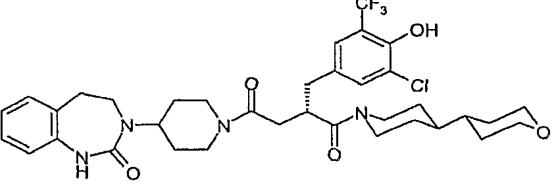
NO.	Structure
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

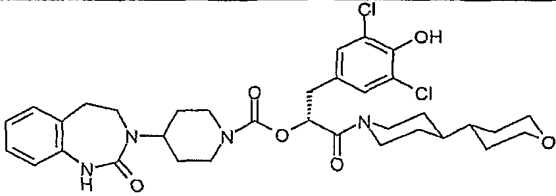
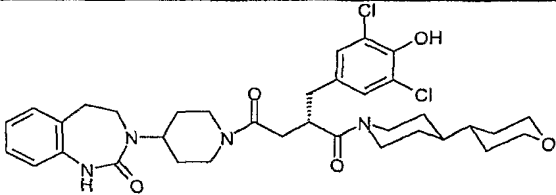
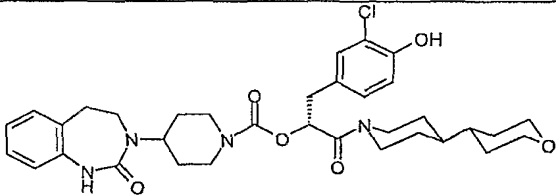
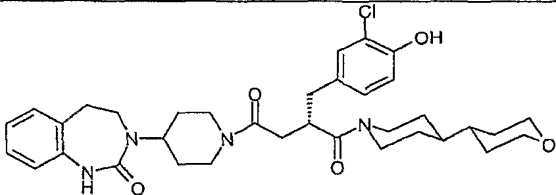
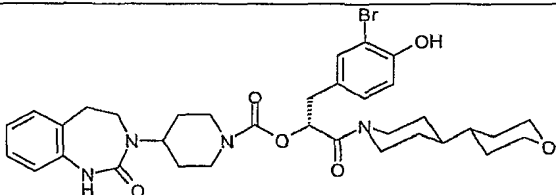
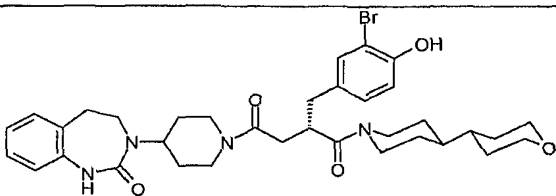
NO.	Structure
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

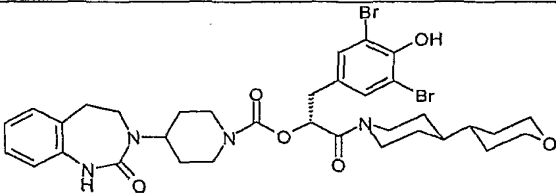
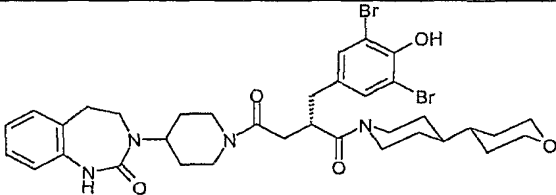
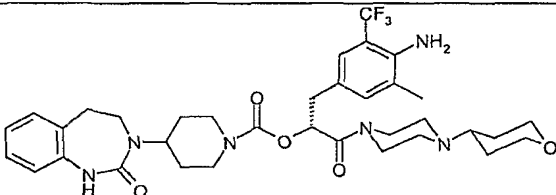
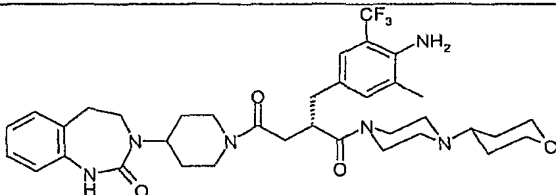
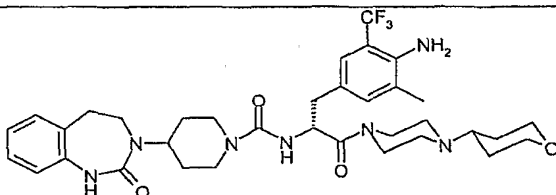
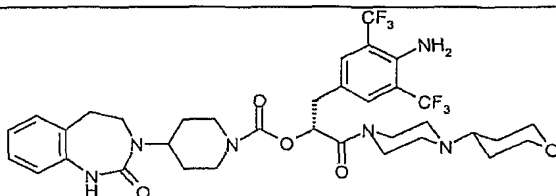


NO.	Structure
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	

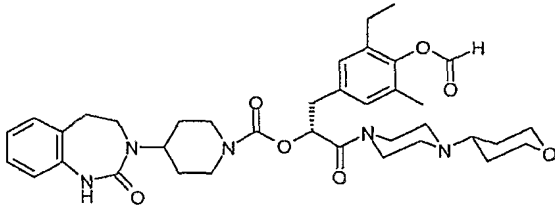
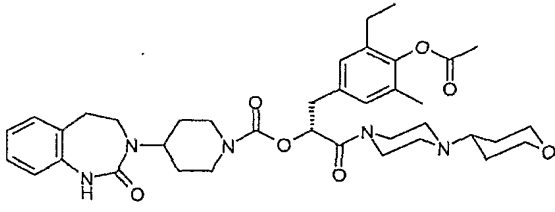
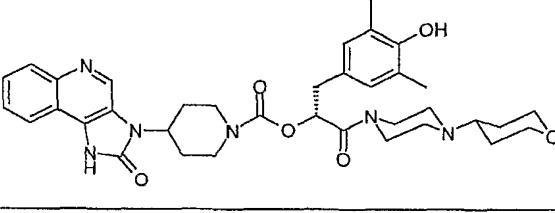
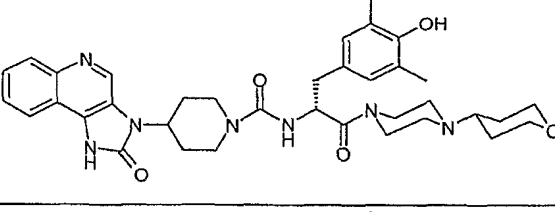
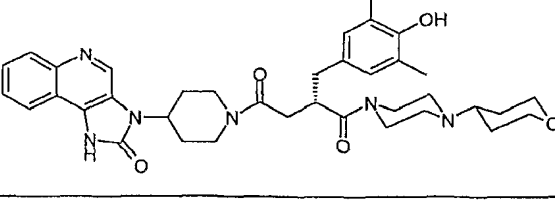
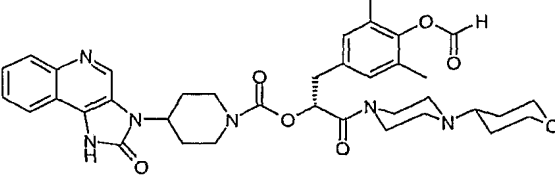
NO.	Structure
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	

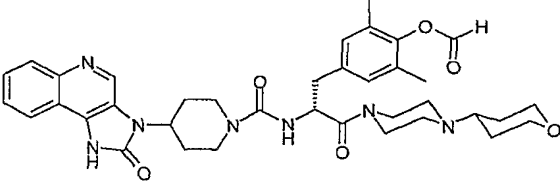
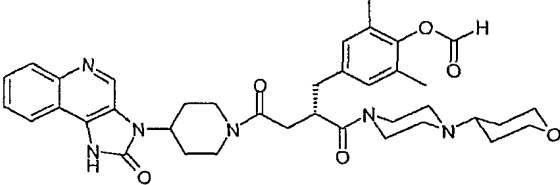
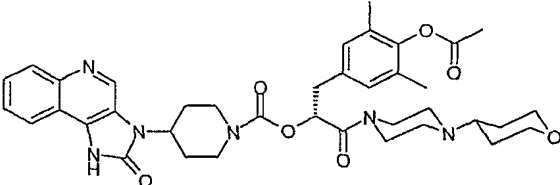
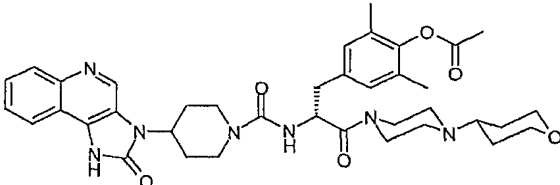
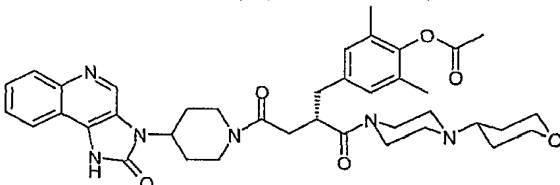
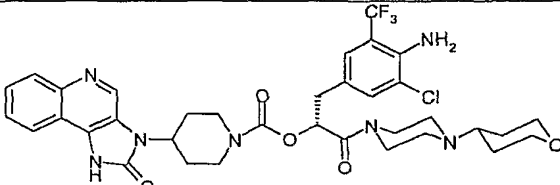
NO.	Structure
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

NO.	Structure
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

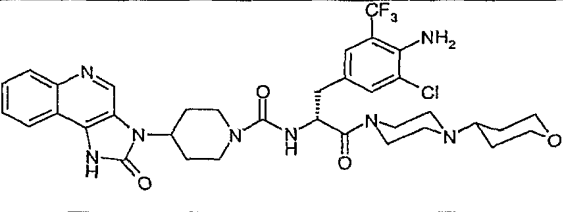
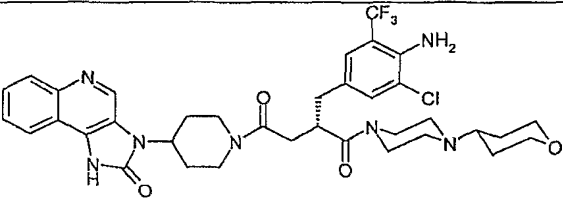
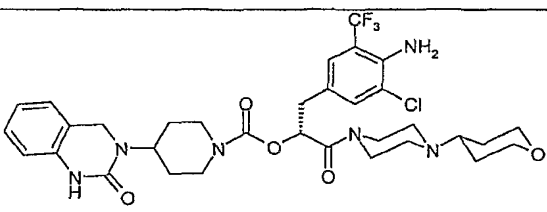
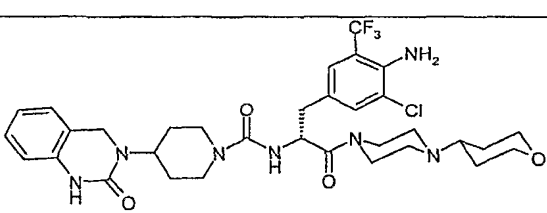
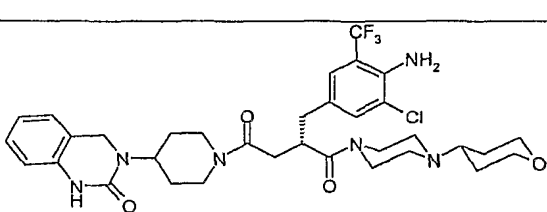
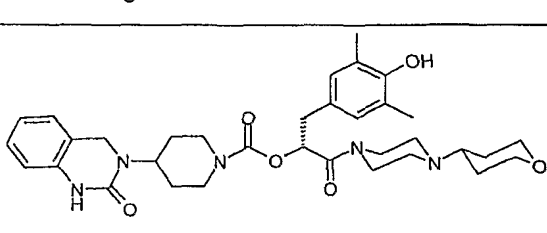
NO.	Structure
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	

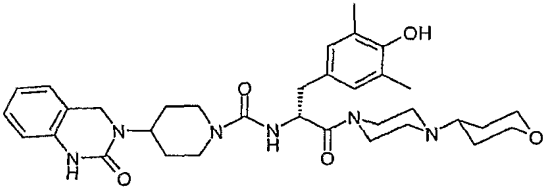
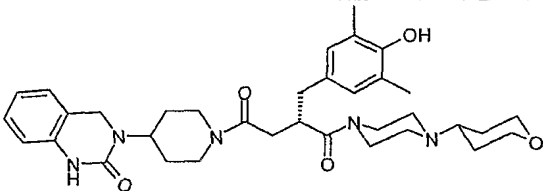
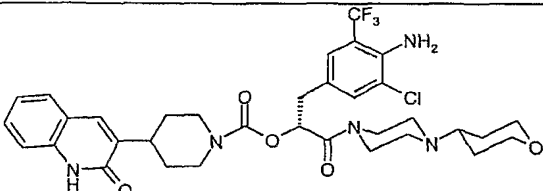
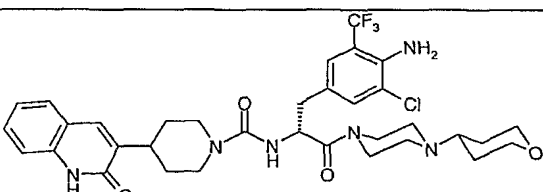
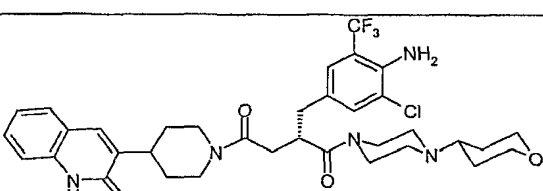
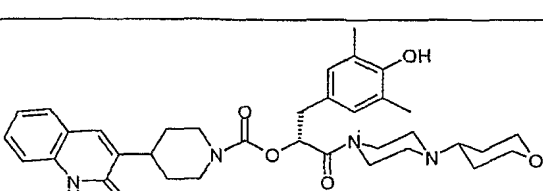
NO.	Structure
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	

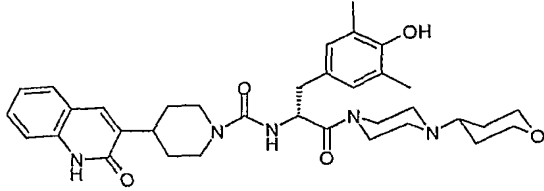
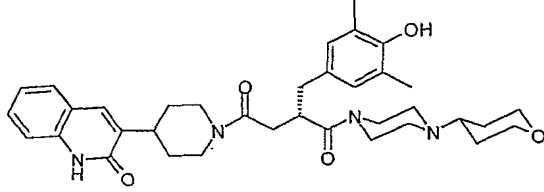
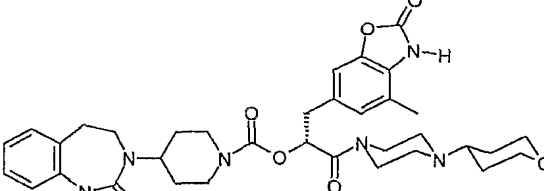
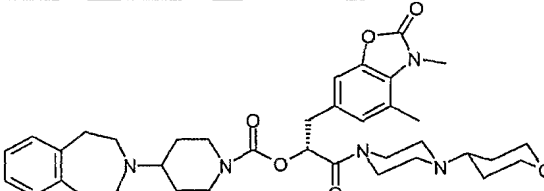
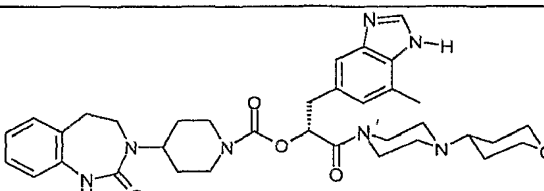
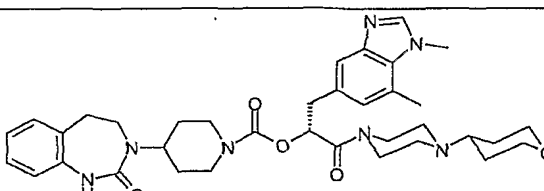
NO.	Structure
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	

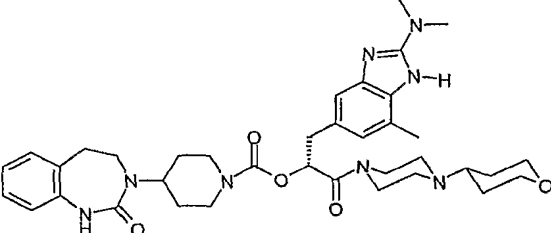
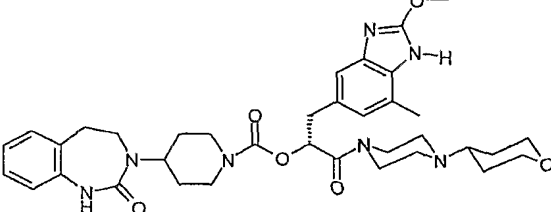
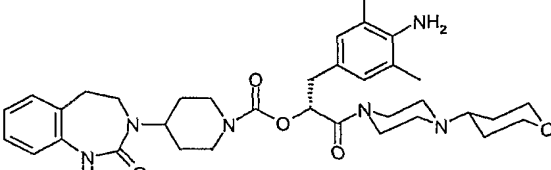
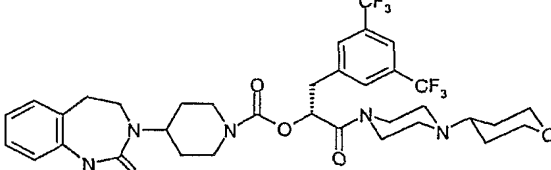
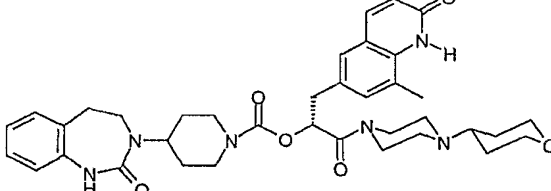
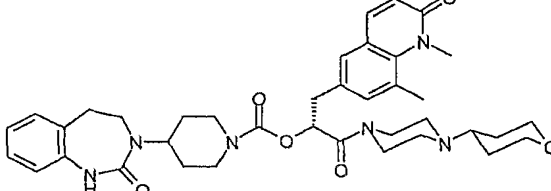
NO.	Structure
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	

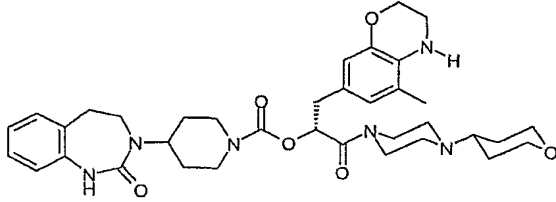
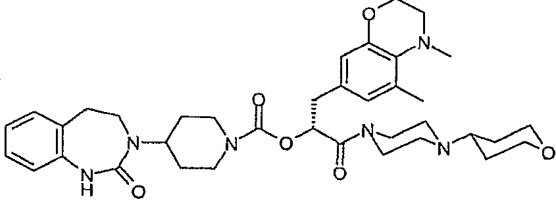
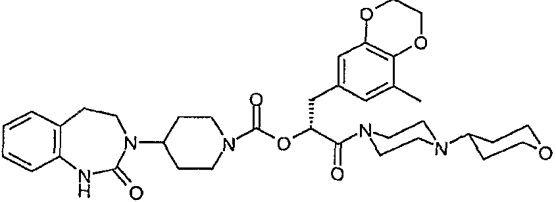
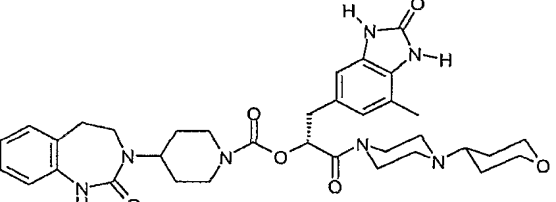
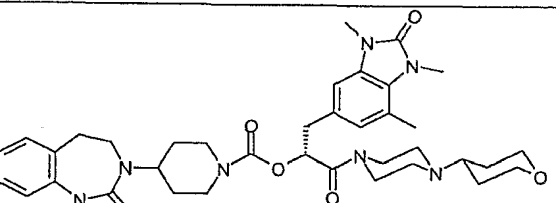
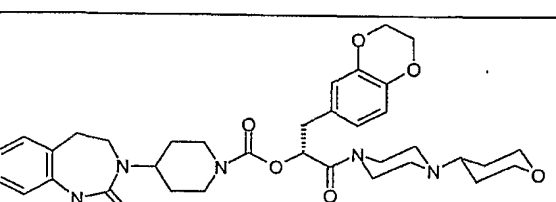


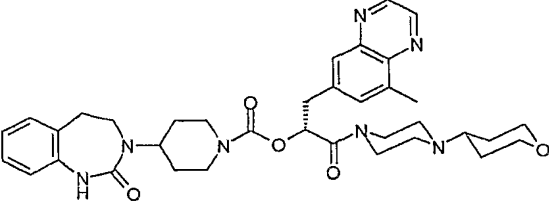
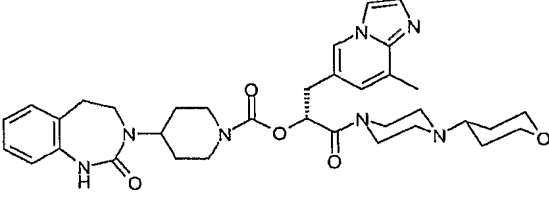
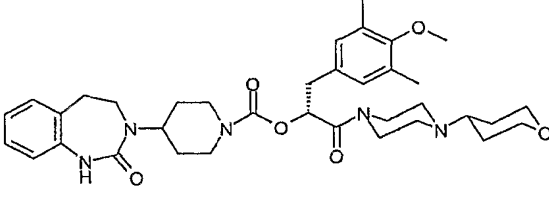
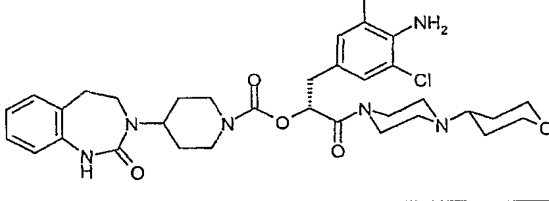
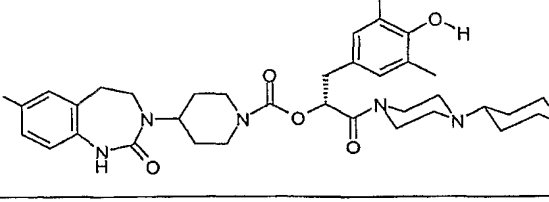
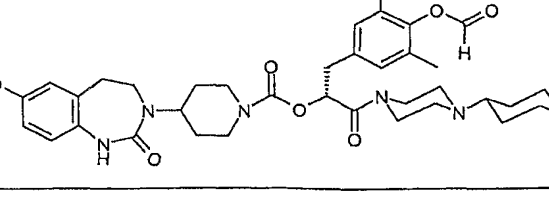
NO.	Structure
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	

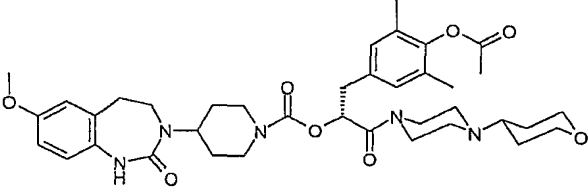
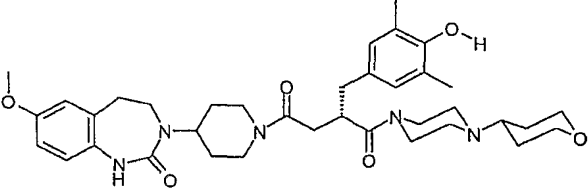
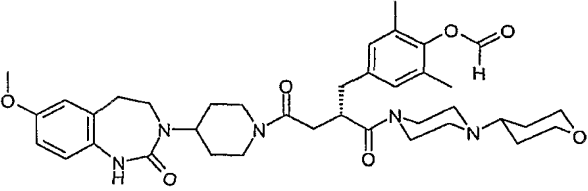
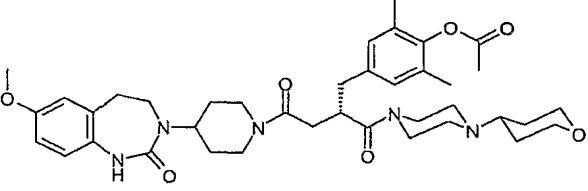
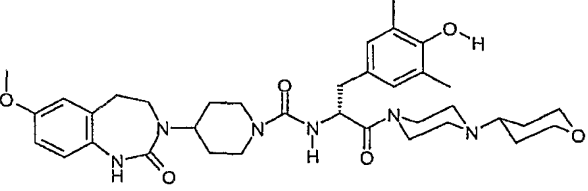
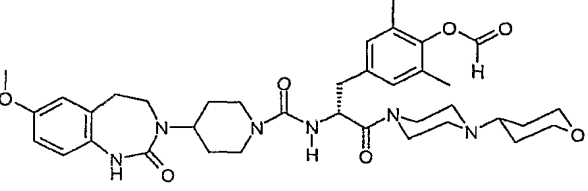
NO.	Structure
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	

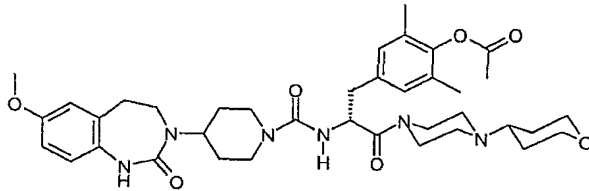
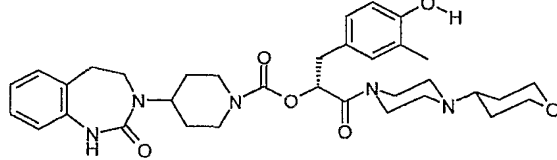
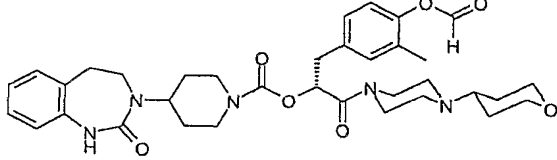
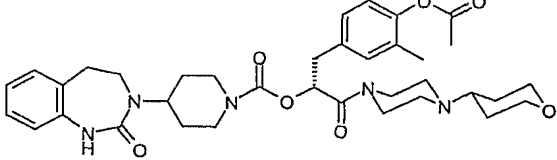
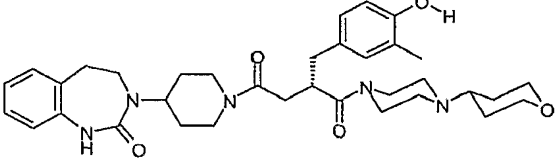
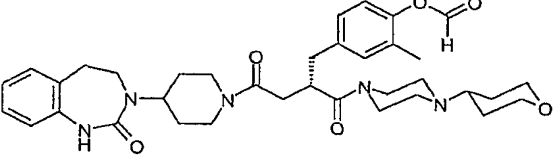
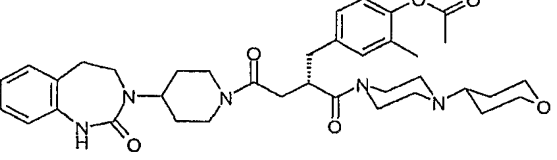
NO.	Structure
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	

NO.	Structure
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

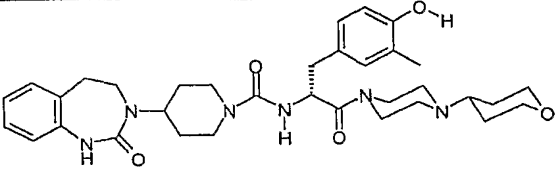
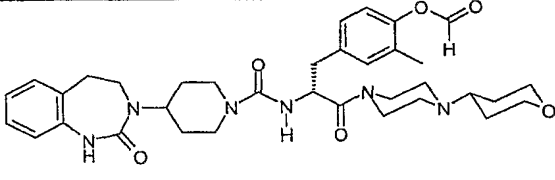
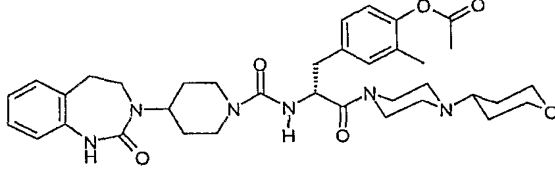
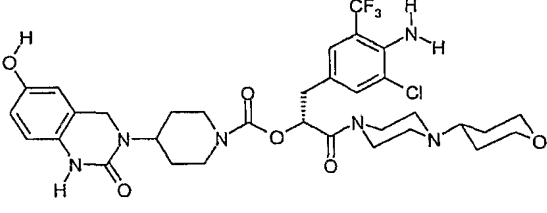
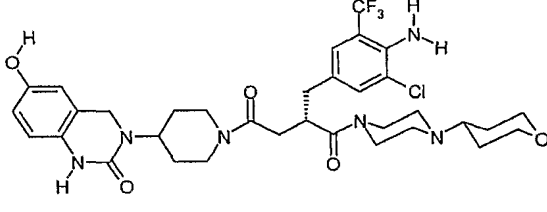
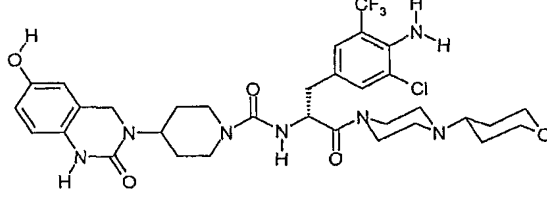
NO.	Structure
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	




NO.	Structure
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	

NO.	Structure
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	

NO.	Structure
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	




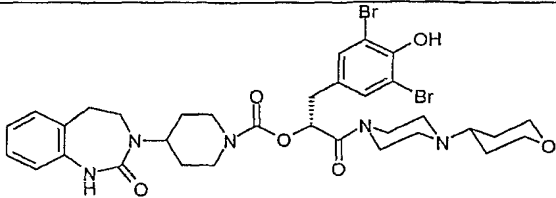
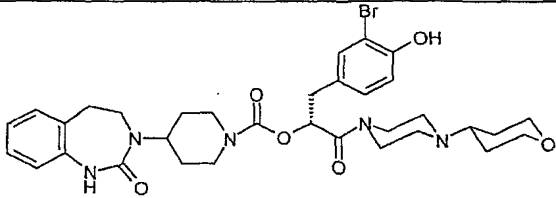
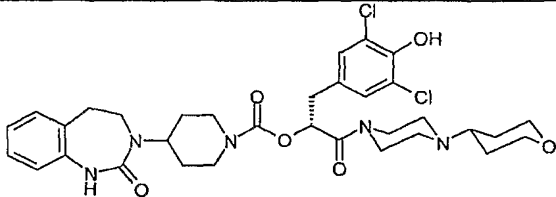
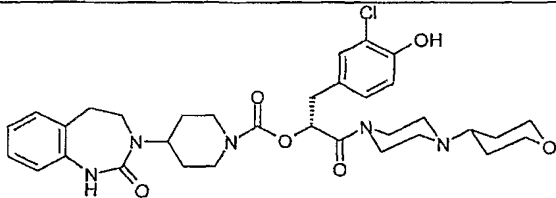
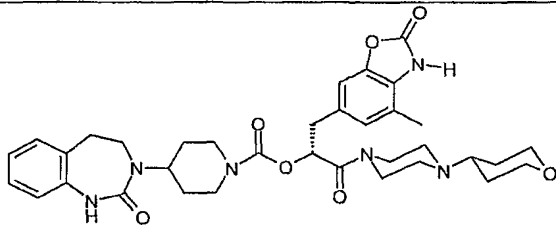
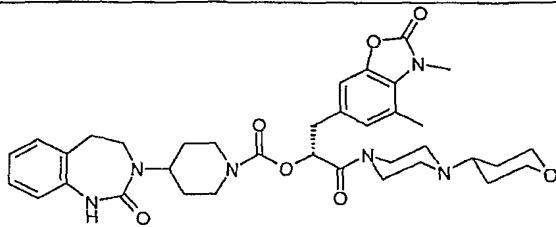
NO.	Structure
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	

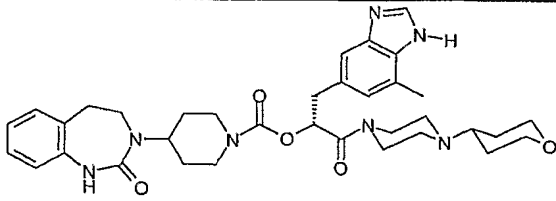
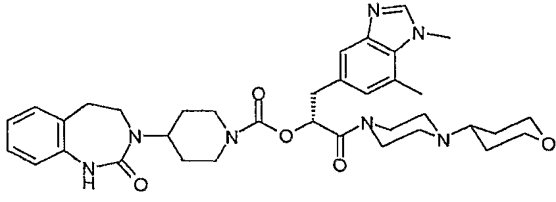
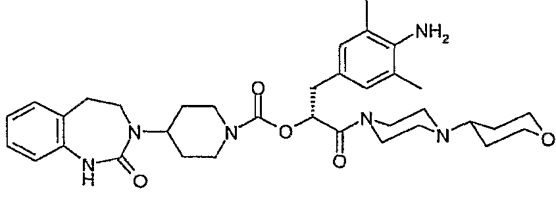
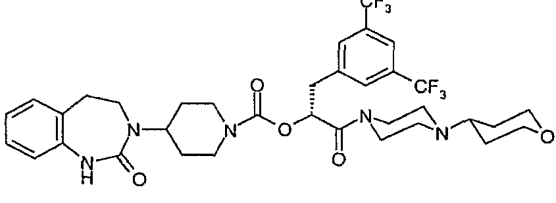
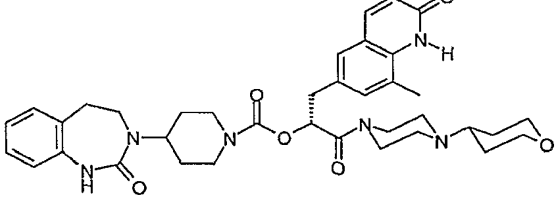
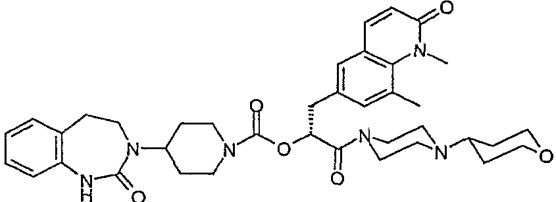
NO.	Structure
(212)	
(213)	
(214)	

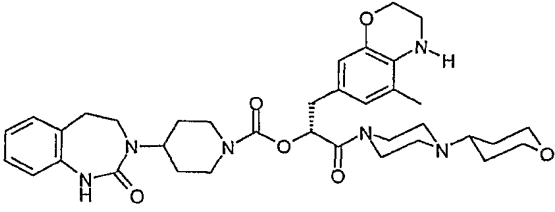
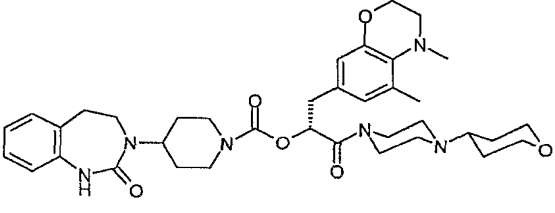
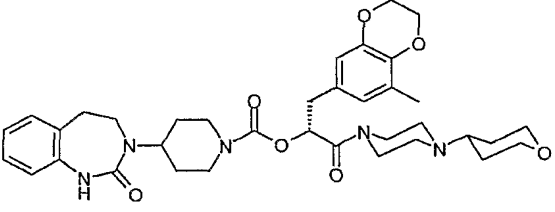
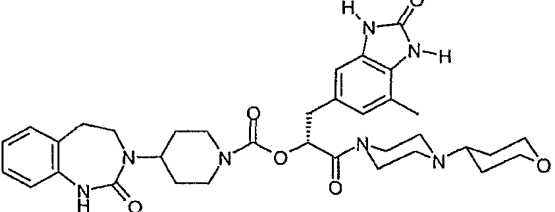
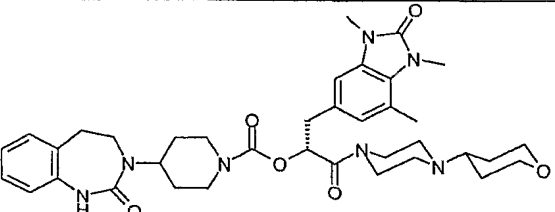
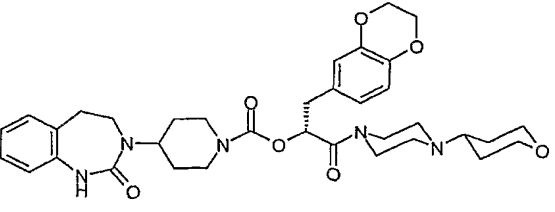
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

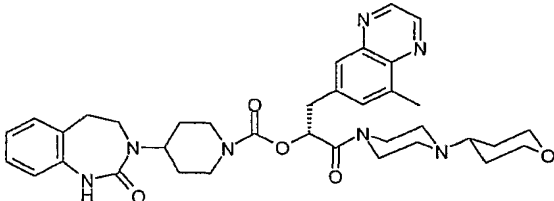
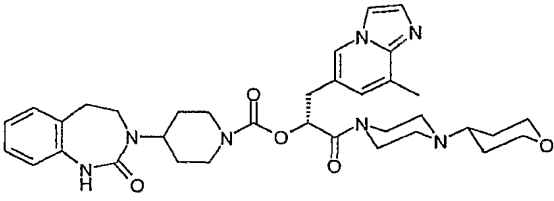
5 The following compounds may also be cited as additional preferred compounds of formula I above:

NO.	Structure
(34)	

NO.	Structure
(88)	
(97)	
(103)	
(112)	
(171)	
(172)	

NO.	Structure
(173)	
(174)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

NO.	Structure
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

NO.	Structure
(187)	
(188)	

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

5

## TERMS AND DEFINITIONS USED

Unless otherwise stated, all substituents are independent of each other. If, for example, a plurality of C<sub>1-6</sub> alkyl groups are to be present on a group as substituents, in the case of three C<sub>1-3</sub> alkyl substituents, the substituents might independently mean methyl, ethyl, and *n*-propyl or *iso*-propyl.

10

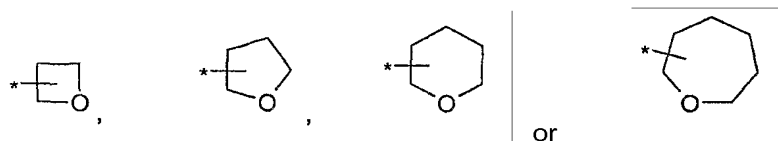
In this application possible substituents may also be represented as structural formulas. If an asterisk (\*) is present in the structural formula of the substituent, it indicates the point at which the substituent connects to the rest of the molecule.

The subject matter of this invention also includes the compounds of the invention, including the salts thereof, in which one or more hydrogen atoms—for example, one, two, three, four, or five hydrogen atoms—are replaced by deuterium.

15

The term "C<sub>1-3</sub> alkyl" (also when they are part of other substituents) is understood to mean branched and unbranched alkyl groups having 1 to 3 carbon atoms; the term "C<sub>1-6</sub> alkyl" is understood to mean branched and unbranched alkyl groups having 1 to 6 carbon atoms. The following may be cited as examples: Methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl, or hexyl. Abbreviations for the above groups, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc., may also be used. Unless otherwise described, the definitions of propyl, butyl, pentyl, and hexyl include all conceivable isomeric forms of the given substituents. For example, propyl includes *n*-propyl and *iso*-propyl, butyl includes *iso*-butyl, *sec*-butyl, and *tert*-butyl, etc.

The term "4- to 7-member oxicycloalkyl group" is understood to mean cycloalkyl groups having 4 to 7 carbon atoms in which in each case one -CH<sub>2</sub> group is substituted by an oxygen atom. Here are some examples:



The recited oxicycloalkyl groups may also be substituted with hydroxy or methyl groups.

In this invention "halogen" stands for fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Unless otherwise stated, fluorine, chlorine, and bromine are considered to be preferred halogens.

Compounds of the general formula I may have acid groups, mainly carboxyl groups, and/or basic groups such as amino functions. Compounds of the general formula I may therefore be present as internal salts, as salts with pharmaceutically usable inorganic acids, such as hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluene sulfonic acid, or organic acids, such as malic acid, succinic acid, acetic acid, fumaric acid, maleic acid, mandelic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, or

as salts with pharmaceutically usable bases, such as alkali or earth alkali metal hydroxides, for example sodium hydroxide or potassium hydroxide, or carbonates, ammonia, zinc or ammonium hydroxides, or organic amines, such as diethylamine, triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, etc.

5 The invention relates to the various compounds, in some cases in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates, in the form of the tautomers and in the form of the free bases or in the form of the corresponding acid addition salts with pharmacologically safe acids—for example acid addition salts with halogen hydro acids, such as hydrochloric or hydrobromic acid, or organic acids, such as oxalic, fumaric, diglycolic, or  
10 methanesulfonic acid.

The compounds of the invention may be present as racemates if they only possess one chirality element; but they may also be obtained as pure enantiomers, i.e. in the (*R*) or (*S*) form.

Compounds that are present as racemates or as the (*R*) form (for compounds in which **X** does not represent the methylene group) or as the (*S*) form (for compounds in which **X** represents the  
15 methylene group) are preferred.

However, the application also comprises the individual diastereomeric antipode pairs or mixtures thereof, which are present when more than one chirality element is present in the compounds of general formula I, and it also comprises the individual optically active enantiomers of which said racemates are composed.

20

## METHODS OF PREPARATION

The compounds of general formula I are prepared using methods that are known in principle.

Methods for preparing the compounds of general formula I in which **R**<sup>1</sup>, **R**<sup>2</sup>, **R**<sup>3</sup>, and **R**<sup>4</sup> are defined as stated above and in which **X** represents the -CH<sub>2</sub>, -NH, or -C<sub>1-3</sub> alkylene-N group, have already been described in international patent applications PCT/EP97/04862 and

25

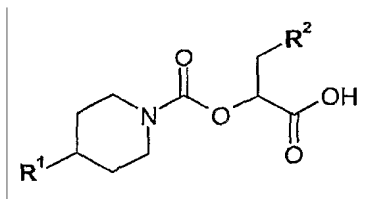
PCT/EP03/11762. Methods for preparing **R**<sup>1</sup> have also been described in international patent applications PCT/EP97/04862 and PCT/EP03/11762 and in EP 1 619 187 A1.



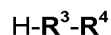
The following methods have proved to be especially effective for preparing the compounds of formula I of the invention in which X represents the oxygen atom:

(a) To prepare compounds of general formula I in which all of the substituents are defined as recited above:

5 Coupling a carboxylic acid having the general formula IV,



in which R¹ and R² are defined as recited above, with an amine of the general formula V



10 in which R³ and R⁴ are defined as stated above, whereby the connection is provided by the nitrogen atom of R³.

Before the reaction is carried out, any carboxylic acid functions, primary or secondary amino functions, or hydroxy functions that might be present in the substituents of the amine of formula H-R³-R⁴ may be protected by the usual protective substituents, and any protective substituents that might have been used may be cleaved off again after the reaction is carried out by using methods familiar to a person skilled in the art.

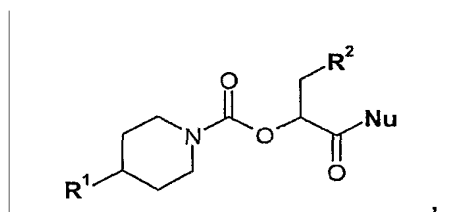
15 The coupling is preferably performed using methods that are familiar in peptide chemistry (see, for example, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol. 15/2), in which, for example, carbodiimides such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), or ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide, O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) or -tetrafluoroborate (TBTU) or 1H-benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP) are used. By adding 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) or 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine (HOObt)

the rate of reaction can be increased. The couplings are normally performed with equimolar shares of the coupling components and the coupling reagent in solvents such as dichloromethane, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), *N*-methylpyrrolidone (NMP) or mixtures thereof and at temperatures between -30°C and +30°C, preferably between -20°C and +25°C. If necessary, *N*-ethyl-diisopropylamine (Hünig base) is preferred as an additional auxiliary base.

The so-called "anhydride method" is used as an additional coupling method for synthesizing compounds of the general formula **I** (see also: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry," Springer-Verlag 1988, pp. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis," Springer-Verlag 1984, pp. 21-27). The "mixed anhydride method" in the version described by Vaughan (J. R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), in which, using chloroformic acid isobutyl ester in the presence of bases, such as 4-methylmorpholine or 4-ethylmorpholine, the mixed anhydride is obtained from the coupled carboxylic acid of the general formula **IV** and the carbonic acid monoisobutyl ester. The preparation of this mixed anhydride and the coupling with the amines of the general formula **V** is carried out using a single-vessel method with the solvents recited above and at temperatures between -20°C and +25°C, preferably between 0°C and +25°C.

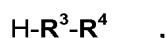
(b) To prepare compounds of general formula **I** in which all of the substituents are defined as recited above:

Coupling a compound of general formula **VI**



in which **R¹** and **R²** are defined as recited above and **Nu** represents a leaving group, for example a halogen atom such as the chlorine, bromine, or iodine atom, an alkylsulfonyloxy group having 1 to 10 carbon atoms in the alkyl portion, a

phenylsulfonyloxy or naphthylsulfonyloxy group that is mono-, di- or trisubstituted by chlorine or bromine atoms, by methyl or nitro groups, whereby the substituents may be identical or different, a 1*H*-imidazol-1-yl group, a 1*H*-Pyrazol-1-yl group, which may be substituted by one or two methyl groups in the carbon frame, a 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl group, 1*H*-1,2,3-triazol-1-yl, 1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl group, a vinyl, propargyl, *p*-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl, trichlorophenyl, pentachlorophenyl, pentafluorophenyl, pyranyl, or pyridinyl group, a dimethylaminyloxy, 2(1*H*)-oxypyridine-1-yloxy, 2,5-dioxopyrrolidine-1-yloxy, phthalimidylloxy, 1*H*-benzotriazol-1-yloxy, or azide group, having an amine of the general formula **V**



in which all of the substituents are defined as recited above and wherein the connection takes place by means of the nitrogen atom in the **R**<sup>3</sup> amine.

Before the reaction is carried out, any carboxylic acid functions, primary or secondary amino functions, or hydroxy functions that might be present in the substituents of the amine of the general formula **V** may be protected by the usual protective substituents, and any protective substituents that might have been used may be cleaved off again after the reaction is carried out by using methods familiar to a person skilled in the art.

The reaction is performed under Schotten-Baumann or Einhorn conditions—in other words, the components are reacted in the presence of at least one equivalent of an auxiliary base at temperatures between -50°C and +120°C, preferably between -10°C and +30°C, and optionally in the presence of solvents. The auxiliary bases that may be used are preferably alkali and earth alkali hydroxides, for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, or barium hydroxide, alkali carbonates, for example sodium carbonate, potassium carbonate, or cesium carbonate, alkali acetates, for example sodium or potassium acetate, as well as tertiary amines, for example pyridine, 2,4,6-trimethylpyridine, quinoline, triethylamine, *N*-ethyldiisopropylamine, *N*-ethyldicyclohexylamine, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, or 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-ene, as solvents for example dichloromethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidone, or mixtures thereof; if alkali or earth

alkali hydroxide, alkali carbonates, or acetate are used as the auxiliary bases, water may be added to the reaction mixture as a cosolvent.

The novel compounds of formula I of the invention contain one or more chirality centers. If, for example, two chirality centers are present, the compounds may appear in the form of two diastereomeric antipode pairs. The invention includes the individual isomers as well as the mixtures thereof.

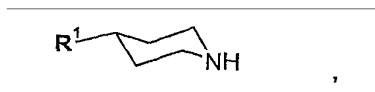
The diastereomers are separated by utilizing their different physicochemical properties, for example by fractional crystallization from suitable solvents, by high-pressure liquid or column chromatography using chiral or preferably achiral stationary phases.

The separation of the racemates that generally fall under general formula I is performed, for example, by means of HPLC on suitable chiral stationary phases (for example Chiral AGP, Chiralpak AD). The racemates that contain a basic or acid function may also be separated by means of the diastereomeric, optically active salts that result upon reaction with an optically active acid, for example (+) or (-) tartaric acid, (+) or (-) diacetyltartaric acid, (+) or (-) monomethyl tartrate, or (+) or (-) camphorsulfonic acid, or an optically active base, for example with (*R*)-(+)-phenylethylamine, (*S*)-(-)-1-phenylethylamine, or (*S*)-brucine.

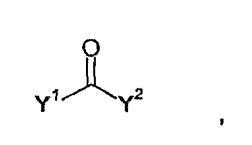
Following a conventional method for separating the isomers, the racemate of a compound of general formula I is reacted with one of the optically active acids or bases recited above in an equimolar amount with a solvent, and the resulting crystalline, diastereomeric, optically active salts are separated by utilizing their different solubilities. This reaction may be performed in any type of solvent, provided that the solvent offers sufficient differences with respect to the solubility of the salts. Methanol, ethanol, or mixtures thereof are preferably used, for example in a 50:50 volumetric ratio. Each of the optically active salts is then dissolved in water, carefully neutralized with a base, such as sodium carbonate or potassium carbonate, or with a suitable acid, for example with dilute hydrochloric acid or aqueous methanesulfonic acid, thereby obtaining the corresponding free compound in the (+) or (-) form.

In each case only the (*R*) or (*S*) enantiomer or a mixture of two optically active diastereomeric compounds that fall under the general formula **I** is also obtained by performing the syntheses described above in each case with a suitable (*R*) or (*S*)-configured reaction component.

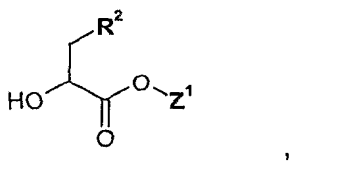
The carboxylic acids of general formula **IV** that are required as starting compounds may be obtained by reacting piperidines of the general formula **VII**



in which **R¹** is defined as recited above, with carboxylic acid derivatives of the general formula **VIII**



in which **Y¹** and **Y²** mean nucleofugal groups, which may be identical or different, preferably the chlorine atom, the *p*-nitrophenoxy or trifluoromethoxy group, and with compounds of the general formula **IX**



in which **R²** is defined as recited above, and **Z¹** represents a protective group for the carboxy group, for example a C<sub>1-6</sub> alkyl, or an optionally substituted benzyl group, whereby the alkyl groups may be linear or branched, and the benzyl group may be substituted by one or two methoxy groups. The methyl, ethyl, *tert*-butyl, or benzyl group is preferred for **Z¹**. Before the reaction is carried out, the hydroxy functions that are present in the **R²** substituent of a compound of formula **V** may be protected by conventional protective substituents, and any protective

substituents may be cleaved off again after the reaction has been performed using methods familiar to a person skilled in the art.

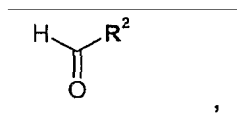
In a first stage, the compounds of the general formula **VII** are reacted in a solvent, for example in dichloromethane, THF, pyradine, or mixtures thereof at a temperature between -20°C and 50°C in the presence of a base, for example triethylamine, pyradine, or ethyldiisopropylamine, with the carbonic acid derivatives of the general formula **VIII**. The resulting intermediate stage may be purified further or it may be reacted further without purification.

The reaction of these intermediate stages with compounds of the general formula **IX** also takes place in one of the solvents recited above at the temperatures recited above in the presence of a base, such as triethylamine or pyradine, with or without the addition of an activating reagent such as 4-dimethylaminopyridine. In order to achieve activation, the compounds of general formula **IX** may also be deprotonated by means of a metal hydride, such as NaH or KH, in which case the presence of the base or the activation reagent would not be necessary.

The starting compounds of formulas **VII** and **VIII** are either commercially available, known in the literature, or can be prepared using methods that are known in the literature.

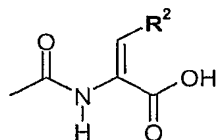
Methods for preparing compounds of general formula **VII** have been described for example in international patent applications PCT/EP97/04862 and PCT/EP03/11762 and in EP 1 619 187 A1.

One way of obtaining the compounds of general formula **IX** is to react aldehydes of the general formula **X**



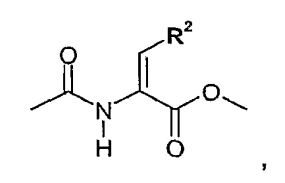
in which  $\text{R}^2$  is defined as recited above, with *N*-acetylglycine in acetanhydride as the solvent in the presence of alkali acetate, preferably sodium or potassium acetate, at a suitable temperature, preferably at 80 to 130°C.

The azlactones that primarily result are hydrolyzed without being isolated to the compounds of the general formula **XI**



in which  $R^2$  is defined as recited above.

5 Alternatively, enamides of the general structure **XII**

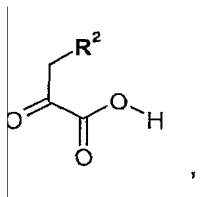


in which  $R^2$  is defined as recited above may be obtained by a coupling reaction of compounds at the general formula **XIII**



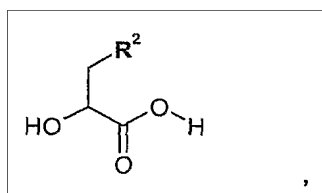
- 10 in which  $R^2$  is defined as recited above and **Hal** means the bromine or iodine atom, and 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester is obtained.
- The reaction is performed in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, 1,4-dioxane, or acetonitrile, preferably acetonitrile, at temperatures between room temperature and 120°C, preferably between 50°C and 80°C in the presence of a suitable auxiliary base such as
- 15 triethylamine or ethyldiisopropylamine, preferably triethylamine, and of a suitable catalyst system. Suitable catalyst systems constitute the combination of a palladium species, such as palladium (II) acetate or bis(acetonitrile)-palladium dichloride, preferably palladium (II) acetate, and of a suitable phosphane ligand, such as triphenyl- or tris-*o*-tolylphosphane, preferably tris-*o*-tolylphosphane.

Through the further reaction of compounds of the general formulas **XI** and **XII** in the presence of aqueous mineral acids, such as sulfuric acid, phosphoric acid, or hydrochloric acid, however preferably of hydrochloric acid, compounds of the general formula **XIV**,



5 in which  $R^2$  is defined as recited above, are obtained.

These compounds are then converted using suitable reducing agents into the compounds of the general formula **XV**,



in which  $R^2$  is defined as recited above.

10 Alkali boron hydrides, such as sodium or potassium boron hydride, may be used as the reducing agents. Chlorodialkylboranes, such as chlorodicyclohexylborane, represent additional reducing agents. If chiral chlorodialkylboranes, such as B-chlorodiisopinocampheylborane, are used, the compounds of general formula **XIII** may be isolated in enantiomerically pure form. The further reaction of compounds of the general formula **XIII** to compounds of the general formula **IX** occurs

15 in an alcoholic environment, preferably in methanol or ethanol, in the presence of a suitable acid, such as hydrochloric acid. Alternatively, the reaction may be carried out by reacting alcoholic solvents, preferably methanol, with thionyl chloride.

20 All compounds of general formula **I** that contain primary or secondary amino, hydroxy, or hydroxycarbonyl functions are preferably obtained from precursors that are provided with protective groups. For example, the following may be used as protective groups for amino functions: a benzyloxycarbonyl-, 2-nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-nitrobenzyloxycarbonyl-,



4-methoxybenzyloxycarbonyl-, 2-chlorobenzyloxycarbonyl-, 3-chlorobenzyloxycarbonyl-, 4-chlorobenzyloxycarbonyl-, 4-biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethylbenzyloxy-carbonyl-, or 3,5-dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethylbenzyloxycarbonyl group, an alkoxycarbonyl group having a total of 1 to 5 carbon atoms in the alkyl portion, for example the methoxycarbonyl, 5 ethoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, *n*-butoxycarbonyl, 1-methylpropoxycarbonyl, 2-methylpropoxycarbonyl-, or *tert*-butoxycarbonyl group, the allyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloro-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl, or 9-fluorenylmethoxycarbonyl group or a formyl, acetyl, or trifluoracetyl group.

The following may be used, for example, as a protective group for hydroxy functions: a 10 trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropyl, *tert*-butyldimethylsilyl, or *tert*-butyldiphenylsilyl group, a *tert*-butyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, or 3,4-dimethoxybenzyl group.

The following may be used, for example, as a protective group for hydroxycarbonyl functions: an alkyl group having 1 to 5 carbon atoms, for example the methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, allyl, 2,2,2-trichlorethyl, benzyl, or 4-methoxybenzyl group.

15 The novel compounds of the general formula I and the physiologically compatible salts thereof have valuable pharmacological properties attributable to their selective CGRP-antagonistic properties. The invention also relates to medicinal products containing these compounds, their use, and their manufacture.

20 The novel compounds recited above and the physiologically compatible salts thereof possess CGRP-antagonistic properties, and they exhibit good affinities in CGRP-receptor binding studies. In the pharmacological test systems described below the compounds exhibit a CGRP-antagonistic properties.

The following studies were performed to document the affinity of the compounds recited above to human CGRP receptors and their antagonistic properties:

25 A. Binding studies with SK-N-MC cells (that express the human CGRP receptor)

---

SK-N-MC cells are cultivated in "Dulbecco's modified Eagle Medium." The medium of confluent cultures is removed. The cells are washed two times with PBS buffer (Gibco 041-04190 M), separated through the addition of PBS buffer mixed with 0.02% EDTA, and isolated by centrifuging. After resuspension in 20 mL "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] the cells are centrifuged two times at 100 x g and resuspended in BSS. After the cell count is determined, the cells are homogenized with the aid of an Ultra-Turrax, and are centrifuged for 10 minutes at 3000 x g. The supernatant liquid is discarded, and the pellet is recentrifuged in tris buffer (10 mM tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), enriched with 1% beef serum albumin and 0.1% bacitracin, recentrifuged and resuspended (1 mL / 1,000,000 cells). The homogenized material is frozen at -80°C. Under these conditions the membrane preparations are stable for more than 6 weeks.

After being thawed the homogenate is diluted 1:10 with assay buffer (50 mM tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) and homogenized for 30 seconds with an Ultra-Turrax. 230 µL of the homogenate is incubated for 180 minutes at room temperature with 50 pM <sup>125</sup>I-lodotyrosyl Calcitonin Gene-Related Peptide (Amersham) and increasing concentrations of the test substances in a total volume of 250 µL. The incubation is completed using a cell harvester by rapid filtration through a GF/B glass fiber filter treated with polyethylenimine (0.1%). The radioactivity associated with protein is determined using a gamma counter. Nonspecific binding is defined as the bound radioactivity following the presence of 1 µM human CGRP-α during the incubation.

The concentration curves are analyzed by means of computer-aided nonlinear curve fitting.

The compounds recited above have IC<sub>50</sub> values ≤ 10,000 nM in the described test.

#### B. CGRP-antagonism in SK-N-MC cells

---

SK-N-MC cells (1 million cells) are washed two times with 250  $\mu$ L incubation buffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) and preincubated at 37°C for 15 minutes. Following the addition of CGRP (10  $\mu$ L) as an agonist in increasing concentrations ( $10^{-11}$  to  $10^{-6}$  M) or the further addition of substance in 3 to 4 different concentrations, the material is incubated again for 15 minutes.

Intracellular cAMP is then extracted by adding 20  $\mu$ L 1M HCl and centrifuging (2000 x g, 4°C for 15 minutes). The supernatant liquids are frozen in liquid nitrogen and stored at -20°C.

The cAMP contents of the samples are determined by means of radioimmunoassay (Amersham), and the  $pA_2$  values of antagonistically acting substances are determined graphically.

In the *in-vitro* test model that is described, the compounds of the invention exhibit CGRP-antagonistic properties in a dose range from  $10^{-12}$  to  $10^{-5}$  M.

#### INDICATION AREAS

On the basis of their pharmacological properties, the compounds of the invention and their salts with physiologically compatible acids are therefore suitable for the acute and prophylactic treatment of headaches, in particular of migraine / cluster headaches, as well as stress headaches. In addition, the compounds of the invention also have positive effects with the following diseases: Non-insulin-dependent diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovascular diseases, morphine intolerance, clostridium toxin-related diarrhea disorders, skin diseases, in particular skin damage caused by temperature and radiation, including sunburn, lichen, prurigo, prurigo-like toxidermias, as well as a severe itching, inflammatory diseases, for example inflammatory diseases of the joint (osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neurogenic arthritis), generalized soft tissue rheumatism (fibromyalgia), neurogenic inflammations of the oral mucous membranes, inflammatory pulmonary diseases, allergic rhinitis, asthma, COPD, diseases associated with excessive vascular dilation and the resulting reduced blood circulation through tissue, for example shock and sepsis, chronic pain diseases such as diabetic neuropathies, neuropathies induced by chemotherapy, HIV-induced neuropathies, post-herpes neuropathies, neuropathies

induced by tissue trauma, trigeminal neuralgias, temporomandibular dysfunctions, CRPS (complex regional pain syndrome), back pain, and visceral diseases such as irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. In addition, the compounds of the invention have a generally analgesic effect on painful conditions. The symptoms experienced by estrogen-deficient women as a result of hot flashes caused by vascular dilation and increased blood flow, as well as by patients receiving hormone treatment for prostate cancer and by patients who have been sterilized are favorably affected by the CGRP antagonists, both as a preventative treatment and as a means of providing acute therapy for the given application; and this therapeutic approach is characterized by having a low level of side effects compared with hormone substitution.

The compounds of the invention are preferably suitable for the acute and preventative treatment of migraine and cluster headaches, for treating irritable bowel syndrome (IBS), and for the preventative and acute therapeutic treatment of hot flashes in estrogen-deficient women.

The dose required to efficaciously achieve the desired effect with intravenous or subcutaneous administration is found to be 0.0001 to 3 mg/kg body weight, preferably 0.01 to 1 mg/kg body weight, and with oral, nasal, or inhalant administration 0.01 to 10 mg/kg body weight, preferably 0.1 to 10 mg/kg body weight, in each case 1 to 3 times daily.

If treatment with CGRP antagonists and/or CGRP-release inhibitors is being provided to supplement conventional hormone substitution, it is recommended that the above doses be reduced. In such cases the dosage may then range from 1/5 of the lower limits stated above to 1/1 the upper limits stated above.

A further object of the invention is the use of the compounds of the invention as valuable resources for generating and purifying (affinity chromatography) antibodies, and, after suitable radioactive tagging, for example through the tritium labeling of suitable precursors, for example by means of catalytic hydration with tritium or the replacement of halogen atoms by tritium, in RIA and ELISA assays, and as a diagnostic or analytical tool in research on neurotransmitters.

## COMBINATIONS

- Conceivable classes of active ingredients that could be combination partners are, for example:
- 5 antiemetics, prokinetics, neuroleptics, antidepressants, neurokinin antagonists, anticonvulsants, histamine H1 receptor antagonists,  $\beta$ -blockers,  $\alpha$ -agonists, and  $\alpha$ -antagonists, ergot alkaloids, weak analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, calcium antagonists, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonists, and other anti-migraine drugs that may be incorporated with one or more inert commonly used carriers and/or diluents, for example, with cornstarch, lactose, sucrose,
- 10 microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinyl pyrrolidinone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerin, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, polypropylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose, or fat-containing substances such as hard fat, or suitable mixtures thereof, in conventional drug-delivery products such as tablets, coated tablets, capsules, powder, suspensions, solutions, metered-dose aerosols, or suppositories.
- 15 Additional active substances that may be used for the above combinations are the nonsteroidal anti-inflammatory drugs aceclofenac, acemetacin, acetylsalicylic acid, and acetaminophen (paracetamol), azathioprin, diclofenac, diflunisal, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, leflunomid, lornoxicam, mefenaminic acid, naproxen, phenylbutazon, piroxicam, sulfasalazin, zomepirac or their pharmaceutically compatible salts, as well as
- 20 meloxicam and other selective COX2-inhibitors, such as rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, and celecoxib, as well as substances that inhibit the early steps in the synthesis of prostaglandin, or prostaglandin receptor antagonists such as EP2 receptor antagonists and IP receptor antagonists.
- In addition, ergotamine, dihydroergotamine, metoclopramide, domperidone, diphenhydramine,
- 25 cyclizine, promethazine, chlorpromazine, vigabatrin, timolol, isometheptene, pizotifen, botox, gabapentin, pregabalin, duloxetine, topiramate, riboflavin, montelukast, lisinopril, micardis, prochloroperazine, dexamethasone, flunarizine, dextropropoxyphen, meperidine, metoprolol, propranolol, nadolol, atenolol, clonidine, indoramine, carbamazepine, phenytoin, valproate, amitryptiline, imipramine, venlafaxine, lidocaine, or diltiazem and

other 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists such as almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, and zolmitriptan may be used.

In addition CGRP antagonists can be administered with vanilloid receptor antagonists, such as VR-1 antagonists, glutamate receptor antagonists, such as mGlu5 receptor antagonists, mGlu1 receptor antagonists, iGlu5 receptor antagonists, AMPA receptor antagonists, purine receptor blockers, such as P2X3 antagonists, NO-synthase inhibitors, such as iNOS inhibitors, calcium channel blockers, such as PQ-type blockers, N-type blockers, potassium channel openers, such as KCNQ channel openers, sodium channel blockers, such as PN3 channel blockers, NMDA receptor antagonists, acid-sensing ion channel antagonists, such as ASIC3 antagonists, bradykinin receptor antagonists, such as B1 receptor antagonists, cannabinoid receptor agonists, such as CB2 agonists, CB1 agonists, somatostatin receptor agonists, such as sst2 receptor agonists.

The appropriate dose for these active substances is 1/5 of the usually recommended lowest dose to 1/1 of the normally recommended dose, for example from 20 to 100 mg sumatriptan.

## DOSE FORMS

The compounds prepared in accordance with the invention may be administered, either alone or optionally in combination with other active ingredients for the treatment of migraines, intravenously, subcutaneously, intramuscularly, intraarticularly, intrarectally, intranasally, by means of inhalation, topically, transdermally, or orally; special aerosol formulations are suitable for inhalation. The combinations may be administered simultaneously or sequentially.

Suitable dose forms are, for example, tablets, capsules, liquids, syrups, emulsions, and powders or aerosols for inhalation. The percentage of pharmaceutically active compound(s) should lie in the range from 0.1 to 90 wt.%, preferably from 0.5 to 50 wt.% of the total composition, in other words in amounts that are sufficient to achieve the dose range stated above.

Oral administration may be accomplished in the form of a tablet, as a powder, as a powder in a capsule (for example a hard gelatin capsule), a liquid, or a suspension. In the case of administration via inhalation, the active ingredient combination may be provided as a powder, as an aqueous or aqueous/ethanolic solution, or by means of a propellant gas formulation.

- 5 For this reason, pharmaceutical formulations are characterized by their content in one or more of the compounds of formula I in accordance with the preferred embodiments referred to above.

It is more preferred when the compounds of formula I are administered orally, and it is more preferred when the administration occurs once or twice daily. Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active ingredient or active ingredients with known excipients, for  
10 example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate, or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatin, lubricants such as magnesium stearate or talcum, and/or agents to achieve a delayed-release effect, such as carboxymethylcellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise a plurality of layers.

15 Coated tablets may be manufactured by coating tablet cores, which are manufactured in a manner similar to that used for tablets, with coating agents such as Kollidon, or shellac, gum arabic, talcum, titanium dioxide, or sugar. In order to achieve a delayed-release effect or to avoid incompatibilities, the core may also consist of a number of layers. Likewise, in order to achieve a delayed-release effect, the outer covering of the coated tablet may consist of a plurality of layers,  
20 whereby the excipients referred to above with regard to the tablets may be used.

Syrups containing the active ingredients of the invention or combinations of active ingredients may also contain a sweetener, such as saccharine, cyclamate, glycerin, or sugar, as well as taste-improving agents, such as flavorings such as vanilla or orange extract. They may also contain dispersants or thickeners, such as sodium carboxymethylcellulose, wetting agents, for  
25 example the condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives, such as *p*-hydroxybenzoates.

The capsules containing one or more active ingredients or combinations of active ingredients may be manufactured, for example, by mixing the active ingredients with inert carriers such as lactose or sorbitol and encapsulating them in gelatin capsules. Suitable suppositories may be made, for example, by means of blending with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethylene glycol, or its derivatives.

Suitable excipients are, for example, water, pharmaceutically safe organic solvents, such as paraffins (for example petroleum fractions), oils of vegetable origin (for example peanut or sesame seed oil), mono- or poly functional alcohols (for example ethanol or glycerin), carriers such as natural mineral powders (for example kaolin, diatomaceous earths, talcum, chalk), synthetic mineral powders (for example highly dispersed silicic acid and silicates), sugar (for example sucrose, lactose, and dextrose), emulsifiers (for example lignin, sulfite leachings, methylcellulose, starch and polyvinyl pyrrolidinone), and lubricants (for example magnesium stearate, talcum, stearic acid, and sodium laurel sulfate).

In the case of oral application, the tablets may also naturally contain additives in addition to the aforesaid carriers, such as sodium citrate, calcium carbonate, and dicalcium phosphate together with various excipients such as starch, preferably potato starch, gelatin, etc. In addition, lubricants such as magnesium stearate, sodium laurel sulfate, and talcum, may be used for tableting. In the case of aqueous suspensions, the active ingredients may also be mixed with various flavor-improving substances or colors, in addition to the aforesaid excipients.

It is also preferred when the compounds of formula I are administered by means of inhalation, and it is more preferred when the administration occurs once or twice daily. To accomplish this, the compounds of formula I must be provided in inhalable dose forms. Powders for inhalation, propellant-containing dose-dispensing aerosols, or propellant-free inhalation solutions may be used as the inhalable dose forms. These forms may be present in mixtures with customarily used physiologically safe excipients.



For the purposes of the present invention, the term propellant-free inhalation solutions also includes concentrates or sterile, ready-to-use inhalation solutions. The dose forms that may be used in the context of the present invention are described in detail in the following section of the description of the invention.

#### 5      **Powders for inhalation**

If the compounds of formula I are present mixed with physiologically safe excipients, the following physiologically safe excipients may be used to prepare the inhalation powders of the invention: Monosaccharides (such as glucose or arabinose), disaccharides (such as lactose, saccharose, maltose), oligo- and polysaccharides (such as dextrans), polyalcohols (such as sorbitol,  
10      mannitol, xylitol), salts (such as sodium chloride, calcium carbonate), or mixtures of these excipients with each other. Mono- or disaccharides are preferably used, and the use of lactoses or glucose, preferably but not exclusively in the form of their hydrates, is preferred. The use of lactose as an excipient is especially preferred for the purpose of the invention, more preferably lactose monohydrate. Processes for preparing the powders for inhalation of the invention by  
15      means of milling and micronizing, as well as the subsequent mixing of the components are known in the prior art.

#### **Inhalation aerosols containing propellant gases**

The propellant-gas containing inhalation aerosols that may be used in the context of the invention may be I [sic] dissolved in the propellant gas or contained in dispersed form. The propellant  
20      gases that may be used to prepare the inhalation aerosols are known in the prior art. Suitable propellant gases are selected from the group comprising hydrocarbons such as n-propane, n-butane, or iso-butane, and halogenated hydrocarbons such as preferably fluorinated derivatives of methane, ethane, propane, butane, cyclopropane, or cyclobutane. The propellant gases referred to above may be used alone or in propellant gas mixtures. Especially preferred  
25      propellant gases are fluorinated alkane derivatives selected from TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane) and mixtures thereof. The propellant gas-containing inhalation aerosols that may be used in the context of the invention may also contain additional components such as co-solvents, stabilizers, surface-active agents

(surfactants), antioxidants, lubricants, and agents for adjusting the pH. All of these components are known in the prior art.

#### **Propellant gas-free inhalation solutions**

The use of the compounds of formula I in the invention is preferably carried out to manufacture propellant gas-free inhalation solutions and inhalation suspensions. Aqueous or alcoholic, preferably ethanolic, solutions may be used as the solvents. The solvent may be water alone, or it may be a mixture of water and ethanol. The solutions or suspensions are adjusted to a pH of 2 to 7, preferably of 2 to 5, with suitable acids. In order to adjust this pH, acids selected from inorganic organic acids may be used. Examples of especially well suited inorganic acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, and/or phosphoric acid. Examples of especially well suited organic acids are: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid, and/or propionic acid, and others. Preferred inorganic acids are hydrochloric acid, sulfuric acid. Those acids that form an acid addition salt with one of the active ingredients may also be used. Ascorbic acid, fumaric acid, and citric acid are preferred among the organic acids. In some cases mixtures of the aforesaid acids may be used, in particular in the case of acids which, in addition to their acidification properties, also have other properties, for example as flavorings, antioxidants, or complexing agents, for example citric acid or ascorbic acid. In accordance with the invention, hydrochloric acid is especially preferred for adjusting the pH.

Co-solvents and/or additional excipients may be added to the propellant gas-free inhalation solutions that can be used in accordance with the invention. Preferred co-solvents are those that contain hydroxyl groups or other polar groups, for example: alcohols—in particular isopropyl alcohol—glycols—in particular propylene glycol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, glycol ethers, glycerol, polyoxyethylene alcohols, and polyoxyethylene fatty acid esters.

In this regard, excipients and additives are understood to mean any pharmacologically compatible substance that is not an active ingredient but that can be formulated together with the active ingredient(s) in the pharmacologically suitable solvent, in order to improve the qualitative

properties of the active ingredient formulation. Preferably, these substances do not produce any significant or at least no undesirable pharmacological effect in the context of the desired therapy. The excipients and additives include, for example, surfactants such as soy lecithin, oleic acid, sorbitan esters such as polysorbates, polyvinyl pyrrolidinone, other stabilizers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives that ensure or extend the shelf life of the finished medicinal product formulation, flavorants, vitamins and/or other additives known in the prior art. The additives also include pharmacologically safe salts, such as sodium chloride, which are used as isotonants. The preferred excipients include antioxidants, such as ascorbic acid, if not already used to adjust pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols, and similar vitamins or pro-vitamins that occur in the human body. Preservatives may be used in order to protect the formulation from microbial contamination. Suitable preservatives are known in the prior art, in particular cetylpyradinium chloride, benzalconium chloride, or benzoic acid, or benzoates such as sodium benzoate in the concentration known in the prior art.

## EXPERIMENTAL SECTION

As a general rule, IR-, <sup>1</sup>H-NMR and/or mass spectra are on hand for the prepared compounds. Unless otherwise stated, R<sub>f</sub> values are determined using DC finished plates silica gel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, article no. 1.05714) without chamber saturation. The R<sub>f</sub> values determined under the designation Polygram-Alox are obtained using DC Polygram Alox N/UV<sub>254</sub> ready-to-use sheets (coated with 0.2 mm aluminum oxide) from Macherey-Nagel (Düren, article no. 802 021). The ratios stated for the eluents are based on the volumetric units of the respective solvents. The volumetric units stated for NH<sub>3</sub> are based on a concentrated solution of NH<sub>3</sub> in water. Unless otherwise specified, the acid, base, and salt solutions used to prepare the reaction solutions are aqueous systems having the stated concentrations. Silica gel from Millipore (MATREX™, 35-70 μm) is used for chromatographic purifications.

Aluminum oxide (Alox) from ICN Biomedicals (Eschwege, article number 02090) is used for chromatographic purifications. In accordance with the manufacturer's specifications, the necessary activity level is generated before use.

The indicated HPLC data are measured in accordance with the parameters listed below:

5 Method A:

Time (min)	Volume percent water (with 0.1% formic acid)	Volume percent acetonitrile (with 0.1% formic acid)
0	95	5
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytical column: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flowrate: 1.6 mL / min; injection volume: 5 µL; detection at 254 nm

10 Method B:

Time (min)	Volume percent water (with 0.1% formic acid)	Volume percent acetonitrile (with 0.1% formic acid)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Analytical column: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flowrate: 0.8 mL / min; injection volume: 5 µL; detection at 254 nm

## Method C:

Time (min)	Volume percent water (with 0.1% formic acid)	Volume percent acetonitrile (with 0.1% formic acid)
0	95	5
4	50	50
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytical column: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5  $\mu$ m; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flowrate: 1.6 mL / min; injection volume: 5  $\mu$ L; detection at 254 nm

5

## Method D:

Time (min)	Volume percent water (with 0.04% TFA)	Volume percent acetonitrile (with 0.04% TFA)
0	80	20
15	20	80
17	20	80

Analytical column: Symmetry C8 Waters – 4.6 X 150 mm; 5 micron, flowrate: 1.3 mL/min, column temperature: 25°C, detection at 254 nm.

10

## Method E:

Time (min)	Volume percent water (with 0.1% formic acid)	Volume percent acetonitrile (with 0.1% formic acid)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Analytical column: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5  $\mu$ m; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flowrate: 0.8 mL / min; injection volume: 5  $\mu$ L; detection at 254 nm

## Method F:

Time (min)	Volume percent water (with 0.1% formic acid)	Volume percent acetonitrile (with 0.1% formic acid)
0	95	5
2	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytical column: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5  $\mu$ m; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flowrate: 1.6 mL / min; injection volume: 5  $\mu$ L; detection at 254 nm

## Method G:

Time (min)	Volume percent water (with 0.04% TFA)	Volume percent acetonitrile (with 0.04% TFA)
0	80	20
30	20	80

Analytical column: Waters Symmetry C8, 5  $\mu$ M, 4.6 x 150 mm; column temperature: 25°C, flowrate: 1.3 mL/min, injection volume: 5  $\mu$ L, detection at 254 nm.

In the case of preparative HPLC purifications the same gradients are generally used that are used to obtain the analytical HPLC data. Products are collected under mass control; the product-containing fractions are combined and freeze-dried.

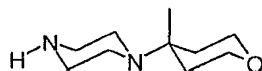
Unless more detailed information on the configuration is available, it is not clear whether pure enantiomers are present, or whether partial or even complete racemation has occurred.

The following abbreviations are used in the descriptions of the experiments:

CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexane
DCM	Dichloromethane
DIPE	Diisopropyl ether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethyl formamide
EtOAc	Acetic acid-ethyl ester
EtOH	Ethanol
HATU	O-(7-Azabenztriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
AcOH	Acetic acid
i.vac.	in vacuo (under vacuum)
MCPBA	m-Chloroperbenzoic acid
MeOH	Methanol
NaOAc	Sodium acetate
PE	Petroleum ether
RT	Room temperature
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran

Amine A1

1-(4-Methyltetrahydropyran-4-yl)-piperazine



5

A1a) 4-(4-Benzylpiperazine1-yl)-tetrahydropyran-4-carbonitrile

6.5 g (99.8 mmol) potassium cyanide was added to a solution of 10.0 g (96.9 mmol) tetrahydropyran-4-one and 17.1 g (97.0 mmol) 1-benzylpiperazine in 25 mL 4 M HCl and 50 mL water with ice cooling, and the reaction mixture was stirred for 40 h at RT. The resulting precipitate was collected by means of vacuum filtration, washed with water, and dried.

10

Yield: 22.0 g (76% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 286$

A1b) 1-Benzyl-4-(4-methyltetrahydropyran-4-yl)-piperazine

Under a nitrogen atmosphere 6.00 g (21.02 mmol) 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-tetrahydropyran-4-carbonitrile was mixed with 200 mL dry THF, and 30 mL ethyl magnesium chloride solution (90.0 mmol, 3 M in diethylether) was added dropwise, and the reaction solution was stirred for 3 h at RT. The reaction mixture was mixed with saturated  $NH_4Cl$  solution, stirring was continued for 10 min., extraction was performed with diethyl ether until no further extraction was possible, and the combined organic phases were dried over  $Na_2SO_4$ . After the drying agent and the solvent were removed, the residue was purified chromatographically (Alox, activity level II-III, gradient DCM/MeOH 100:1 to 50:1).

Yield: 4.85 g (84% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 275$

A1c) 1-(4-Methyltetrahydropyran-4-yl)-piperazine

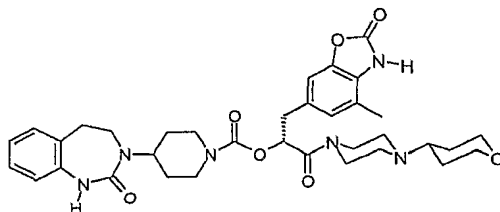
A suspension of 4.84 g (17.6 mmol) 1-benzyl-4-(4-methyltetrahydropyran-4-yl)-piperazine and 400 mg 10% Pd/C in 100 mL MeOH was hydrogenated at 50°C and 3447 hPa hydrogen pressure for 4 h. In order to complete the reaction, 1 mL concentrated HCl was added and the hydrogenation was continued for an additional 18 h at 50°C and 3447 hPa hydrogen pressure. The catalyst was removed by means of vacuum filtration, and the filtrate was concentrated until a dry state was reached. The product, which was obtained as a hydrochloride salt, was reacted further without purification.

Yield: 4.00 g (100% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 185$

Example 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester





1 a) 4-Methyl-3H-benzoxazol-2-one

76.0 g (0.45 mol) CDI in 1 L DCM was added dropwise to a solution of 50.0 g (0.39 mol) 5-amino-*m*-cresol and 210 mL ethyldiisopropylamine (1.2 mol) in 1 L DOM at 0°C. After completion of the reaction, the reaction mixture was mixed with 250 mL water, the organic phase was separated off and mixed twice in each case with 250 mL 1 M KHSO<sub>4</sub> solution and 250 mL water and dried over MgSO<sub>4</sub>. After the drying agent and solvent were removed, the resulting residue was dissolved in 200 mL EtOAc, heated under reflux, mixed with 100 mL PE, slowly cooled to RT, and the resulting precipitate was removed by means of vacuum filtration and dried.

Yield: 39.2 g (67% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 150

R<sub>f</sub> = 0.65 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1 b) 6-Bromo-4-methyl-3H-benzoxazol-2-one

35.8 g (199.1 mmol) *N*-bromosuccinimide was added to a solution of 29.5 g (197.8 mmol) 4-methyl-3H-benzoxazol-2-one in 200 mL AcOH and stirred overnight at RT. The reaction solution was mixed with 800 mL water, stirred for 15 min. at RT, the precipitate was removed by means of vacuum filtration, washed with water, and dried at 60°C in a vacuum dryer.

Yield: 43.0 g (95% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 226/228 (Br)

R<sub>f</sub> = 0.35 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1 c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acrylic acid methyl ester

Under a nitrogen atmosphere 5.4 g (23.9 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> and 7.5 g (24.0 mmol) tri-*o*-tolylphosphane was added to a solution of 38.3 g (168.0 mmol) 6-bromo-4-methyl-3H-benzoxazol-2-one and 28.0 g (191.7 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester in 800 mL acetonitrile and 480 mL triethylamine; the reaction mixture was stirred for 18 h at 80°C and then concentrated i. vac. The residue was mixed with 100 mL water and 50 mL EtOAc and the precipitate was filtered off. The crystals were dissolved in MeOH/DCM 1:1 under reflux, mixed with activated carbon, filtered off, and the filtrate was concentrated to a dry state.

Yield: 31.2 g (64% of theoretical)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 291$   
 $R_f = 0.38$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

5 1d) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-oxopropionic acid

160 mL 4 M HCl was added to a solution of 31.2 g (107.5 mmol) (Z,E)-2-acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acrylic acid methyl ester in 320 mL 1,4-dioxane, and the reaction solution was heated for 5 h under reflux. The product was concentrated under vacuum, the precipitate was filtered off, washed with water, and dried at 60°C in a vacuum dryer.

10 Yield: 24.9 g (98% of theoretical)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 236$   
 $R_f = 0.38$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1e) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionic acid

Under a nitrogen atmosphere, a solution of 60.0 g (187.1 mmol) (1R)-B-chlorodiisopinocampheylborane in 200 mL THF was added dropwise to a cooled (-35°C) solution of 24.9 g (105.9 mmol) 3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-oxopropionic acid and 20.0 mL (143.9 mmol) triethylamine in 400 mL THF over a period of 15 min., and the reaction solution was stirred overnight at RT. The reaction solution was then carefully adjusted to an alkaline state at 5°C with 1 M NaOH, mixed with 400 mL EtOAc, and stirred for an additional 15 min. The organic phase was separated off and extracted two times, each with 100 mL 1 M NaOH and with 100 mL water. The combined aqueous phases were adjusted to an acid state with semiconc. HCl, and extracted twice, each time with 150 mL EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum.

20 Yield: 20.8 g (83% of theoretical)  
25 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 238$   
 $R_f = 0.10$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1f) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionic acid methyl ester

23.0 g (97.0 mmol) (R)-2-hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionic acid was dissolved in 200 mL methanolic HCl (1.3 M), stirred overnight at RT, and then concentrated under vacuum. The residue was mixed with 200 mL EtOAc, washed with 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution,

30

and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was mixed with DIPE, the crystals were filtered off, and the product was dried at 50°C in a vacuum dryer.

Yield: 14.6 g (60% of theoretical)

5 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 252

R<sub>f</sub> = 0.44 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-ethyl ester

10 Under nitrogen atmosphere at 60°C bath temperature 4.1 g (20.1 mmol) chloroformic acid-4-nitrophenyl ester in 20 mL THF was metered into 40 mL pyridine over a period of 10 min., the mixture was stirred for 5 min., then 5.0 g (19.9 mmol) (R)-2-hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionic acid methyl ester and 20 mL pyridine were added, and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at 60°C. The reaction solution was mixed with 4.9 g  
15 (20.0 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one and stirred for 2 h at 100°C. After the reaction had completed, 150 mL EtOAc was added to the mixture, the mixture was washed three times with 70 mL 1 M KHSO<sub>4</sub> solution each time and 12 times with 50 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution each time, and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was dissolved in 60 mL THF, mixed with 250 mg  
20 LiOH in 10 mL water, and the reaction mixture was stirred for 3 h at RT. The THF was removed under vacuum, the aqueous residue was mixed with 60 mL TBME, the insoluble components were filtered off, the organic phase was separated, and the aqueous phase was acidified with 1 M HCl. After 1 h at RT the resulting precipitate was removed by vacuum-filtration, washed with water, and dried at 60°C in a vacuum dryer.

25 Yield: 2.5 g (25% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 507

R<sub>f</sub> = 0.10 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

1h 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester

30 To a solution of 70 mg (0.14 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-ethyl ester, 50 mg (1.12 mmol) TBTU and 25 µL (0.18 mmol) triethylamine in 1 mL DMF,

30 mg (0.18 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added at RT, and the reaction solution was stirred overnight. This solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

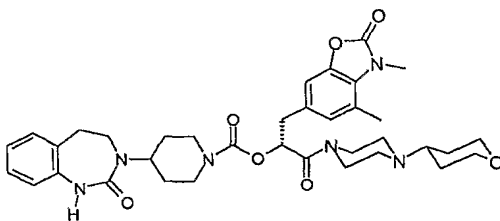
Yield: 69 g (68% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 659$

Retention time (HPLC): 2.7 min. (Method A)

### Example 2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



#### 2a) 3,4-Dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-one

A solution of 10.0 g (67.0 mmol) 4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-one in 200 mL THF was mixed with 8.0 g (70.6 mmol) potassium-*tert*-butylate, stirred for 30 min. at RT, then mixed with 7.0 mL (110.3 mmol) iodomethane, and stirred overnight at RT. The reaction mixture was mixed with 100 mL EtOAc, washed two times with 50 mL saturated NaCl solution each time, the organic phase was dried over  $MgSO_4$ , filtered, and concentrated to a dry state under vacuum. The residue was mixed with PE/EtOAc 2:1, the precipitate was removed by vacuum filtration and dried at 60°C in a vacuum dryer.

Yield: 9.0 g (82% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 164$

$R_f = 0.56$  (silica gel, PE/ EtOAc 2:1)

#### 2b) 6-Bromo-3,4-dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-one

11.0 g (60.0 mmol) *N*-bromosuccinimide was added to a solution of 9.0 g (55.2 mmol) 3,4-dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-one in 50 mL AcOH and the reaction mixture was stirred

overnight at RT. The reaction solution was mixed with 300 mL water, stirred for 15 min. at RT, the precipitate was removed by means of vacuum filtration, washed with water, and dried at 60°C in a vacuum dryer.

Yield: 12.7 g (95% of theoretical)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 242/244$  (Br)

$R_f = 0.52$  (silica gel, PE/ EtOAc 2:1)

2c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acrylic acid methyl ester

10 Under a nitrogen atmosphere 1.8 g (8.0 mmol)  $Pd(OAc)_2$  and 2.5 g (8.0 mmol) tri-*o*-tolylphosphane was added to a solution of 13.2 g (54.5 mmol) 6-bromo-3,4-dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-one and 9.0 g (61.6 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester in 250 mL acetonitrile and 160 mL triethylamine; and the reaction mixture was stirred for 18 h at 80°C. The reaction solution was concentrated under vacuum, the residue was mixed with 100 mL water and 50 mL EtOAc, and the precipitate was filtered off. The precipitate was dissolved in MeOH/DCM  
15 1:1, mixed with activated carbon, filtered off, and the filtrate was concentrated to a dry state.

Yield: 8.7 g (52% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 305$

$R_f = 0.47$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

2d) 3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-oxopropionic acid

20 40 mL 4 M HCl was added to a solution of 8.7 g (28.6 mmol) (Z,E)-2-acetylamino-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acrylic acid methyl ester in 80 mL 1,4-dioxan, and the reaction solution was heated for 5 h under reflux and then allowed to stand overnight at RT. The product was concentrated under vacuum, the precipitated product was filtered off, washed with water, and dried at 60°C in a vacuum dryer.

25 Yield: 6.6 g (93% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 250$

$R_f = 0.13$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

2e) (R)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-hydroxypropionic acid

30 A solution of 15.0 g (46.8 mmol) (1*R*)-B-chlorodiisopinocampheylborane in 50 mL THF was added dropwise under a nitrogen atmosphere to a cooled (-35°C) solution of 6.6 g (26.5 mmol) 3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-oxopropionic acid and 5.0 mL (36.0 mmol)

triethylamine in 100 mL THF over a period of 15 min; the reaction solution was stirred overnight at RT. The mixture was then mixed at 5°C with 60 mL 1 M NaOH and 100 mL EtOAc, stirred for 15 min., the organic phase was separated off and extracted two times, each with 30 mL 1 M NaOH and 40 mL water. The combined aqueous phases were adjusted to an acid state with semiconc.  
 5 HCl, and extracted twice, each time with 100 mL EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum.

Yield: 3.4 g (51% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 252

R<sub>f</sub> = 0.13 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10 2f) (R)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

3.4 g (13.5 mmol) (R)-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-hydroxypropionic acid was dissolved in 40 mL methanolic HCl (1.3 M), and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The product was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 200 mL EtOAc,  
 15 washed with a 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 2.5 g (70% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 266

R<sub>f</sub> = 0.54 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

20 2g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere at 60°C a solution of 2.0 g (10.0 mmol) chloroformic acid-4-nitrophenyl ester in 10 mL THF was added within 10 min. to 20 mL pyridine, and the mixture was then stirred for 10 additional minutes. Then a solution of 2.5 g (9.4 mmol) (R)-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-hydroxypropionioic acid methyl ester in 10 mL pyridine was  
 25 added, the mixture was stirred an additional 2.5 h at 60°C and was then mixed with 2.5 g (10.0 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one. The reaction solution was stirred for 3 h at 100°C. After the reaction was finished, the reaction mixture was concentrated under vacuum, mixed with 150 mL EtOAc, the organic phase was washed three  
 30 times with 40 mL 1 M KHSO<sub>4</sub> each time and 12 times with 30 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution each time,

and dried over  $\text{MgSO}_4$ . After removal of the drying agent and the solvent, the residue was dissolved in 60 mL THF, mixed with 250 mg LiOH in 10 mL water, and the reaction mixture was stirred for 3 h at RT. The THF was removed under vacuum, the liquid phase was diluted with 60 mL EtOAc, the insoluble components were filtered off, and the organic phase was separated. The aqueous phase was adjusted to an acid state with 15 mL 1 M HCl, the material was extracted three times with 50 mL EtOAc each time, and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ . After removal of the drying agent and the solvent, the residue was dissolved in 30 mL isopropanol at 80°C. The solution was allowed to cool slowly overnight, the precipitate was removed by means of vacuum filtration, washed with isopropanol, and dried at 60°C in a vacuum dryer.

Yield: 1.1 g (22% of theoretical)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 523$

$R_f = 0.31$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

2h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner similar to example 1h from 70 mg (0.13 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-ethyl ester and 25 mg (0.15 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

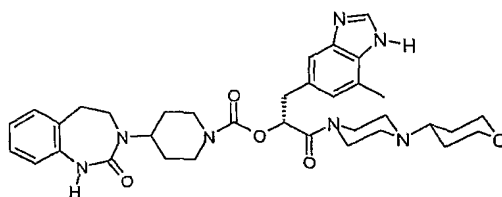
Yield: 70 g (66% of theoretical)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 675$

$R_f = 0.63$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

### Example 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



3a) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-aminomethyl-5-nitrophenyl)-acrylic acid methyl ester

Under an argon atmosphere 0.7 g (2.9 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> and 0.9 g (2.9 mmol) tri-*o*-tolylphosphane were added to a solution of 9.0 g (39.0 mmol) 4-bromo-2-methyl-6-nitrophenylamine and 10.0 g (69.9 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester in 100 mL acetonitrile and 100 mL triethylamine. The reaction mixture was stirred for 24 h at 90°C bath temperature, concentrated under vacuum, the residue was mixed with 200 mL water and 200 mL EtOAc, and the precipitate was filtered off. The crystals were dissolved in 500 mL MeOH under reflux, filtered off in the hot condition, and the filtrate was concentrated under vacuum until a dry condition was attained.

Yield: 8.0 g (70% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 294

3b) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-2-oxopropionic acid

60 mL of 4 M HCl was added to a solution of 8.0 g (53.1 mmol) (Z,E)-2-acetylamino-3-(4-aminomethyl-5-nitrophenyl)-acrylic acid methyl ester, in 60 mL 1,4-dioxan, the mixture was stirred for 3 h under reflux, the reaction solution was concentrated under vacuum, and the residue was mixed with ice. The resulting precipitate filtered off, washed with ice water, and dried.

Yield: 6.5 g (95% of theoretical)

EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 238

3c) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-2-hydroxypropionic acid

Under a nitrogen atmosphere a solution of 12.0 g (37.4 mmol) (1R)-B-chlorodiisopinocampheylborane in 40 mL THF was added dropwise to a cooled solution (-35°C) of 6.5 g (26.0 mmol) 3-(4-amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-2-oxopropionic acid and 4.5 mL (32.4 mmol) triethylamine in 100 mL THF within a period of 15 min., and the reaction solution was stirred overnight at RT. The reaction solution was then carefully mixed at 5°C with 60 mL 1 M NaOH and 150 mL diethylether and stirred for 15 min. The organic phase was separated off and extracted three times, each with 40 mL 1 M NaOH and one time with 40 mL water. The combined



aqueous phases were adjusted to an acid state with semiconc. HCl accompanied by cooling in an ice bath, and extracted twice, each time with 120 mL EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The raw product was thereby obtained. It was reacted further without purification.

5 Yield: 6.0 g (67% of theoretical)

3d) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

Under ice/acetone cooling, 4.0 mL (54.8 mmol) SOCl<sub>2</sub> and at 0°C 6.0 g (17.5 mmol) (R)-3-(4-amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-2-hydroxypropionic acid in 10 mL MeOH was slowly added dropwise to 90 mL MeOH. The reaction solution was stirred for 1 h at 0°C and for 1 h at RT, and then concentrated under vacuum. The residue was mixed with EtOAc, washed with saturated NaHSO<sub>4</sub> solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (silica gel, gradient DCM/MeOH 100:1 to 50:1).

15 Yield: 3.4 g (76% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 255

R<sub>f</sub> = 0.43 (Polygram, DCM/MeOH 50:1)

20 3e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere 1.8 g (14.7 mmol) 4-dimethylaminopyridine in 25 mL pyridine with ice bath cooling was first mixed with 2.7 g (13.4 mmol) formic acid 4-nitrophenyl ester, stirred for 30 min. at RT, then mixed with 3.4 g (13.2 mmol) (R)-3-(4-amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester in 15 mL pyridine, stirred again for 2 h at RT, and then mixed with 3.5 g (14.3 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one, and stirred for 5 h at RT. After the reaction was finished the reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was mixed with EtOAc, the organic phase was washed with 10% KHSO<sub>4</sub> solution and saturated NaHSO<sub>4</sub>-solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (silica gel, DCM/MeOH 25:1).

30 Yield: 3.7 g (50% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 526

R<sub>f</sub> = 0.42 (Polygram, DCM/MeOH 25:1)

3f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester

1.2 g (2.3 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester was dissolved in 50 mL formic acid and mixed with 300 mg Pd/C 10%. The mixture was hydrogenated in a Parr apparatus for 2 h at 60°C and 3447 hPa hydrogen pressure. Then the catalyst was filtered off, the filtrate was concentrated under vacuum, and the residue was purified chromatographically (alox, gradient DCM/MeOH 40:1 to 30:1).

Yield: 880 mg (76% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 506$

R<sub>f</sub> = 0.40 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

3g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester

A solution of 96 mg (4.0 mmol) LiOH in 5 mL water was added dropwise to a solution of 910 mg (1.8 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester in 12 mL THF, and the reaction solution was stirred overnight at RT. The residue was mixed with 1 mL 4 M HCl and concentrated under vacuum until a dry state was attained.

Yield: 980 mg (100% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 492$

3h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-tetrahydropyran-4-yl]-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner similar to example 1h from 120 mg (0.22 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester and 50 mg (0.29 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

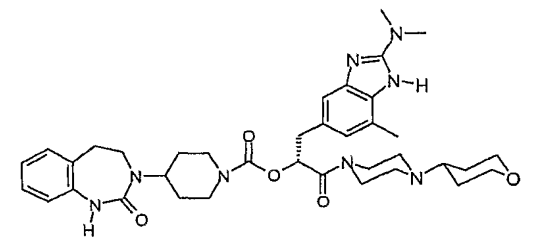
Yield: 70 mg (45% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 644$

Retention time (HPLC): 2.0 min. (Method A)

Example 4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(2-dimethylamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



5 4a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(3,4-diamino-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

A solution of 2.00 g (3.24 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitrophenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester (Example 3e, purity 85%) in 100 mL MeOH was hydrogenated for 3.5 h at 50°C and 3447 hPa hydrogen pressure. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified chromatographically (alox, activity level II-III, gradient DCM/MeOH 30:1 to 15:1).

Yield: 1.35 g (84% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 496

15 4b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere 230 mg (0.72 mmol) TBTU was added to a solution of 310 mg (0.63 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(3,4-diamino-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester and 140 µL (1.00 mmol) triethylamine in 30 mL 1,4-dioxan, and the reaction mixture was heated for 12 h under reflux. The product was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in EtOAc, the organic phase was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (alox, activity level II-III, DCM/MeOH 30:1). Further purification was performed by means of silica gel chromatography (gradient DCM/MeOH 12:1 to 6:1).

Yield: 85 mg (25% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 549

$R_f = 0.50$  (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

5      4c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester

A solution of 9.0 mg (0.38 mmol) LiOH in 0.5 mL water was added to a solution of 80 mg (0.15 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 4 mL THF, and  
10      the reaction mixture was stirred for 4 h at RT. This mixture was then mixed with 100  $\mu$ L 4 M HCl, the result was concentrated under vacuum, and the crude product was dried and reacted further without purification.

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 535$

Retention time (HPLC): 2.8 min. (Method A)

15

4d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner similar to example 1h from 90 mg (0.14 mmol, 85% purity) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(2-dimethylamino-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester and 35 mg (0.21 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.  
20

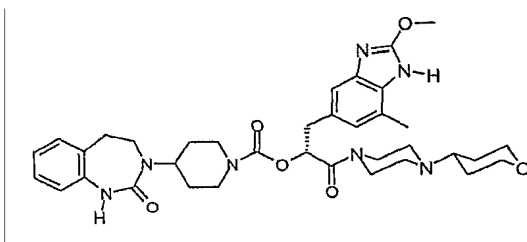
Yield: 25 mg (25% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 687$

25      Retention time (HPLC): 2.5 min. (Method A)

Example 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester  
30



5a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester

A solution of 1.00 g (2.02 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(3,4-diamino-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester (Example 4a), 2.0 mL (15.0 mmol) tetramethoxymethane, and 40 mg *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in 20 mL MeOH was heated for 1 h under reflux. The product was concentrated under vacuum, and the residue was purified chromatographically (alox, activity level II-III, DCM/MeOH 20:1).

Yield: 0.99 g (92% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 536$

5b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester

A solution of 100 mg (4.18 mmol) LiOH in 6 mL water was added to a solution of 980 mg (1.83 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester in 18 mL THF, and the reaction mixture was stirred overnight at RT. This mixture was mixed with 1.05 mL 4 M HCl, the THF was removed under vacuum, and the crude product formed as an oil. The water was decanted off, the residue was dissolved in DCM/MeOH, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 0.80 g (80% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 520$

5c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner similar to example 1h from 90 mg (0.16 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester and 40 mg (0.24 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

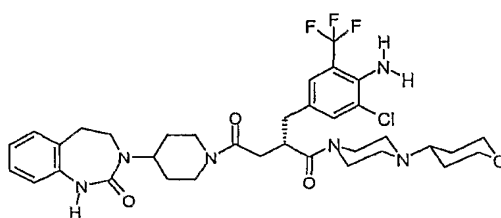
Yield: 33 mg (30% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 674$

Retention time (HPLC): 2.8 min. (Method A)

Example 6

(S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



A solution of 100 mg (0.18 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid, 65 mg (0.20 mmol) TBTU, and 35  $\mu$ L (0.18 mmol) triethylamine in 10 mL THF was stirred at RT for 1 h. Then 40 mg (0.24 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine and the reaction solution were stirred overnight. 20 mL semisaturated  $\text{NaHCO}_3$  solution was added, the mixture was extracted twice, each time with 40 mL EtOAc, and the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the drying agent and the solvent had been removed the residue was purified via HPLC; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

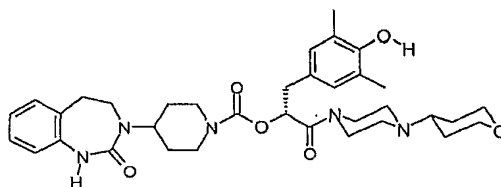
Yield: 84 mg (66% of theoretical)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 705/707$  (CI)

Retention time (HPLC): 6.3 min. (Method B)

Example 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



7a) 2-Benzyloxy-5-bromo-1,3-dimethylbenzene

39.9 g (286 mmol)  $K_2CO_3$  was added to a solution of 50.0 g (249 mmol) 2,6-dimethyl-4-bromophenol in 500 mL DMF, and the mixture was stirred for 20 min. Then 34.0 mL (286 mmol) benzyl chloride was slowly added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 3 h at 100°C bath temperature. After the reaction was finished, the mixture was poured onto 500 mL and extracted with EtOAc until no further extraction occurred. The organic phases were combined, dried over  $Na_2SO_4$ , and concentrated under vacuum.

Yield: Quantitative

GC-MS:  $(M^+) = 290/292$  (Br)

$R_f = 0.87$  (silica gel, Cyc/EtOAc 3:1)

7b) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-acrylic acid methyl ester

Under a nitrogen atmosphere a mixture of 40.0 g (137 mmol) 2-benzyloxy-5-bromo-1,3-dimethylbenzene and 24.1 g (165 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester in 420 mL triethylamine and 200 mL acetonitrile was mixed with 3.5 g (11.2 mmol) tri-*o*-tolylphosphane and 2.5 g (11.1 mmol)  $Pd(OAc)_2$ , and stirred for 18 h at 80°C. The precipitate was removed by means of vacuum filtration, the filtrate was concentrated under vacuum and mixed with 800 mL DCM and 800 mL water. The organic phase was separated, removed by means of vacuum filtration over  $Na_2SO_4$ , the solvent was removed under vacuum, the residue were stirred with EtOAc, removed by means of vacuum filtration, and dried under vacuum.

Yield: 31.1 g (64% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 354$

Retention time (HPLC-MS): 8.6 min. (Method B)

7c) 3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-oxopropionic acid

31.1 g (88.1 mmol) 2-acetylamino-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-acrylic acid methyl ester in 150 mL 1,4-dioxane was mixed with 125 mL 4 M HCl, stirred for 7 h under reflux and stirred overnight at RT. The precipitate was removed by means of vacuum filtration, washed with water, and dried at 45°C in a vacuum dryer.

Yield: 14.3 g (54% of theoretical)

EI-MS:  $(M)^+ = 298$

Retention time (HPLC-MS): 9.0 min. (Method B)

7d) (R)-3-(4-Benzoyl-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid

Under a nitrogen atmosphere a solution of 14.3 g (47.8 mmol) 3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-oxopropionic acid and 8.3 mL (59.8 mmol) triethylamine in 170 mL THF at -35°C was mixed with a solution of 22.1 (69.0 mmol) (1*R*)-B-chlorodiisopinocampheylborane in 70 mL THF within 30 min. After completion of the addition, the cold bath was removed and the reaction solution was stirred overnight at RT. The reaction mixture was adjusted to an alkaline state at 0°C with 70 mL 1 M NaOH, mixed with 100 mL TBME, stirred for 15 min., and the phases were separated. The organic phase was washed with 50 mL water, and three times with 50 mL 1 M NaOH each time. The combined aqueous phases were adjusted to an acid condition with semi-concentrated HCl, extracted with EtOAc until no further extraction was possible, and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 14.0 g (98% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 299

Retention time (HPLC-MS): 7.9 min. (Method B)

7e) (*R*)-3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

2.0 mL (27.4 mmol) SOCl<sub>2</sub> was added dropwise to a cooled (0°C) solution of 14.0 g (23.3 mmol) (*R*)-3-(4-benzoyl-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid in 150 mL MeOH, and the reaction mixture was stirred for 1 h at RT. The reaction solution was concentrated under vacuum, and the residue was purified chromatographically (silica gel, Cyc/EtOAc 3:1).

Yield: 5.7 g (78% of theoretical)

ESI-MS: (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> = 332

Retention time (HPLC-MS): 9.1 min. (Method B)

7f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere 1.93 g (9.58 mmol) formic acid-4-nitrophenyl ester was added to a solution of 1.17 g (9.58 mmol) 4-dimethylaminopyridine in 50 mL pyridine, stirred for 1.5 h at RT, mixed with 3.0 g (9.58 mmol) (*R*)-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester, and stirred for 20 min. at RT. Then 2.35 g (9.58 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added and stirred for 20 h at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in EtOAc, the organic phase was washed with 10% KHSO<sub>4</sub> and saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (silica gel, gradient Cyc/EtOAc 1:1 to 1:2 ).

Yield: 3.21 g (57% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 586$

5 Retention time (HPLC-MS): 10.4 min. (Method B)

7g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

10 A solution of 3.21 g (5.48 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 80 mL THF was mixed with a solution of 200 mg (8.35 mmol) LiOH in 40 mL water and stirred for 1 h at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 100 mL water, adjusted to an acid condition with 2 M HCl, and the precipitate was removed by means of vacuum filtration and dried in a vacuum dryer at 40°C.

15 Yield: Quantitative

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 572$

Retention time (HPLC-MS): 9.2 min. (Method B)

20 7h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benziazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

3.72 g (6.51 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester in 50 mL DCM was mixed with 300 mg 10% Pd/C and agitated at RT and 3000 hPa hydrogen until the reaction stopped. The catalyst was removed with a vacuum filter, and the solvent was concentrated under vacuum. Der residue was ground with DIPE and removed by vacuum filtration.

25 Yield: 2.41 g (77% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 482$

Retention time (HPLC-MS): 7.0 min. (Method B)

30 7i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl) piperazine-1-yl]-ethyl ester

A solution of 70 mg (0.15 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU, and 25  $\mu$ L (0.18 mmol) triethylamine in 1 mL DMF was stirred at RT 1 h. Then 25 mg (0.15 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added and the reaction solution was stirred for 16 h. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

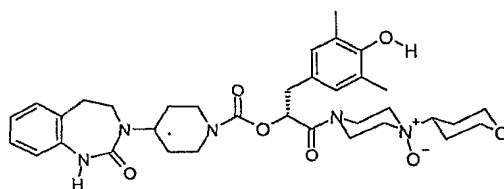
Yield: 36 mg (39% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 634$

Retention time (HPLC-MS): 5.7 min. (Method B)

#### Example 7.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-oxy-4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



30 mg (0.17 mmol) MCPBA was added to a cooled (0°C) solution of 100 mg (0.16 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester in 3 mL chloroform, and the reaction solution was stirred for 2 h. After the solvent was removed, the residue was dissolved in 1 mL DMF and was purified via HPLC; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

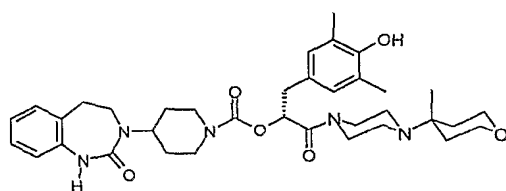
Yield: 70 mg (69% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 650$

Retention time (HPLC-MS): 4.1 min. (Method C)

#### Example 7.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-[4-(4-methyltetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-2-oxo-ethyl ester



50 mg (0.23 mmol) 1-(4-methyltetrahydropyran-4-yl)-piperazine (amine A1, used as a hydrochloride salt) was added to a solution of 90 mg (0.19 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester (Example 7h), 70 mg (0.22 mmol) TBTU, and 70  $\mu$ L (0.50 mmol) triethylamine in 1 mL DMF, and the reaction mixture was stirred for 20 h at RT. The mixture was mixed with semi-saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution, the precipitate was filtered off and dried. The product was cleaned by means of chromatography (alox, activity level II-III, DCM/MeOH 30:1). After the solvent was removed, the residue was ground with diethyl ether, vacuum-filtered, and dried.

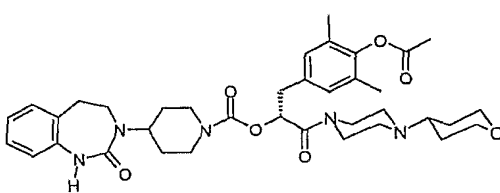
Yield: 56 mg (44% of theoretical)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 648$

Retention time (HPLC-MS): 3.1 min. (Method A)

### Example 7.3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-acetoxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-yl]-ethyl ester



A solution of 42 mg (0.07 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester (Example 7i) in 5 mL acetic anhydride was heated for 2 h at 50°C.

The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified via HPLC. The fractions containing the product were combined and lyophilized.

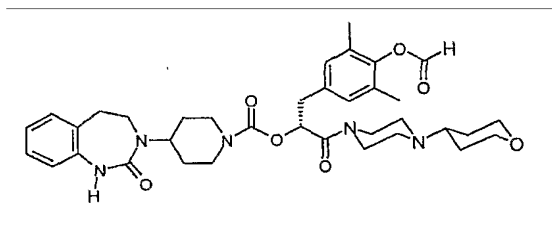
Yield: 16 mg (37% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 676$

5 Retention time (HPLC-MS): 2.8 min. (Method A)

#### Example 7.4

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-formyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



15 A solution of 25  $\mu$ L acetic anhydride and 0.5 mL formic acid in 1 mL DCM was stirred for 2 h at RT (formation of the mixed anhydride). Then 38 mg (0.06 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester (Example 7i) was added and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The reaction solution was concentrated and the residue was added again to a solution of the mixed anhydride and was stirred overnight at RT. The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified via HPLC. The fractions containing the product were combined and lyophilized.

20 Yield: 19 mg (45% of theoretical)

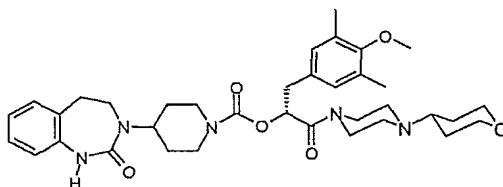
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 662$

Retention time (HPLC-MS): 7.2 min. (Method E)

#### Example 7.5

25

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-methoxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



7.5a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

A suspension of 1.00 g (1.75 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester (Example 7g) and 150 mg 10% Pd/C in 30 mL MeOH was hydrogenated at RT and 3000 hPa hydrogen pressure until the reaction was completed. The catalyst was removed by means of vacuum filtration, and the residue was purified chromatographically (silica gel, EtOAc).

Yield: 370 mg (43% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 494$

Retention time (HPLC-MS): 4.1 min. (Method A)

7.5b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

19  $\mu$ L (0.30 mmol) iodomethane was added to a solution of 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 2 mL DMF, and the mixture was stirred for 15 min. at RT. Then 131 mg (0.40 mmol)  $CS_2CO_3$  was added, and the reaction solution was heated to 50°C for 3 h. The precipitate was filtered, the filtrate was concentrated to 1 mL and mixed with 3 mL water. The precipitate was removed by means of vacuum filtration, dried, and reacted further without purification.

Yield: 84 mg (82% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 510$

Retention time (HPLC-MS): 4.6 min. (Method A)

7.5c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

A solution of 11.3 mg (0.47 mmol)  $LiOH \cdot H_2O$  in 8 mL water was added to a solution of 160 mg (0.31 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-

2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 15 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at RT.

The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was dissolved in 150 mL and acidified with 2 M HCl. The resulting precipitate was separated and dried.

Yield: 138 mg (89% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 494$

Retention time (HPLC-MS): 4.0 min. (Method A)

7.5d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

A solution of 40 mg (0.08 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester, 29 mg (0.09 mmol) TBTU, and 14  $\mu$ L (0.10 mmol) triethylamine in 1 mL DMF was stirred at RT for 1 h. Then 15 mg (0.09 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added and the reaction solution was stirred for 16 h. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

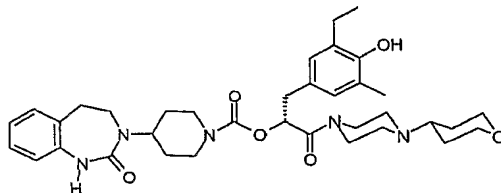
Yield: 19 mg (37% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 648$

Retention time (HPLC-MS): 3.3 min. (Method A)

Example 8

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



8a) 2-Ethyl-6-methyl-phenol

19.4 mL (0.23 mmol) concentrated HCl and solution of 16.1 g (0.23 mmol) sodium nitrite in water (ca. 70 mL) were added at 0°C to a solution of 30 g (222 mmol) 2-ethyl-6-methylaniline in 135 mL EtOH, and the mixture was stirred for 15 min. This mixture was added at 45°C to a solution of 10.5 mL concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 300 mL water and heated at the end of the addition to 70°C. The aqueous phase was cooled to RT and extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The combined organic phases were extracted with 1 M NaOH solution. The aqueous phase was washed with DCM, acidified with 4 N HCl solution to pH 1, and extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The crude product was used without further purification in the following reaction step.

Yield: 12.0 g (40% of theoretical)

8b) 4-Bromo-2-ethyl-6-methylphenol

A solution of 12.7 mL (247 mmol) bromine in 10 mL chloroform was added dropwise at RT to a solution of 33.6 g (247 mmol) 2-ethyl-6-methylphenol in 350 mL chloroform, and the mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was mixed with an aqueous NaHSO<sub>3</sub> solution and stirred for 20 min. The phases were separated, and the organic phase was washed with saturated NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The product was prepared by means of column chromatography (silica gel, Cyc/EtOAc 9:1).

Yield: 39.8 g (75% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 214/216 (Br)

Retention time (HPLC-MS): 6.3 min. (Method D)

8c) 2-Benzyloxy-5-bromo-1-ethyl-3-methylbenzene

A suspension of 39.8 g (185 mmol) 4-bromo-2-ethyl-6-methylphenol, 63.9 g (0.46 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and 22.0 mL (185 mmol) benzyl bromide in 450 mL acetonitrile was heated for 3 h under reflux, cooled to RT, and concentrated under vacuum. The residue was mixed with EtOAc, the organic phase was washed with water and saturated NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum.

Yield: 54.5 g (96% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 304/306 (Br)

Retention time (HPLC-MS): 9.4 min. (Method D)

8d) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-acrylic acid methyl ester

Prepared in a manner analogous to that in Example 7b from 50.4 g (165.1 mmol) 2-benzyloxy-5-bromo-1-ethyl-3-methylbenzene and 28.9 g (198.2 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester.

Yield: 41.0 g (68% of theoretical)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 368$

Retention time (HPLC-MS): 4.5 min. (Method A)

8e) 3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-2-oxopropionic acid

10 200 mL 4 M HCl was added to a solution of 41.0 g (111.6 mmol) (Z,E)-2-acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-acrylic acid methyl ester in 300 mL 1,4-dioxan, and the reaction solution was heated for 7 h at 130°C (bath temperature). The organic phase was separated off in a hot condition, concentrated under vacuum, and the resulting residue was recrystallized from toluene.

Yield: 9.6 g (28% of theoretical)

15 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 312$

Retention time (HPLC-MS): 4.1 min. (Method A)

8f) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid

20 Under an argon atmosphere a solution of 9.59 g (30.7 mmol) 3-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-2-oxopropionic acid in 25 mL THF was mixed with 4.26 mL (31.0 mmol) triethylamine, stirred for 5 min., and cooled to -30°C (internal temperature). A solution of 19.7 g (61.0 mmol) (1R)-B-chlorodiisopinocampheylborane in 35 mL THF was added dropwise and the reaction solution was stirred for an additional 30 min. without cooling. This mixture was mixed further with 15 mL 4 N NaOH (temperature increase to 20°C), stirred for 5 min., cooled to 0°C, 25 mixed with 50 mL MTBE, and stirred for 20 min. The organic phase was separated and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 10.3 g (100% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 313$

30 Retention time (HPLC-MS): 4.2 min. (Method A)

8g) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester



Prepared in a manner analogous to that of Example 7e from 10.3 g (30.7 mmol) (*R*)-3-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid and 4.71 mL (64.5 mmol) thionyl chloride. The resulting crude product was reacted further without purification.

5 8h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

A solution of 7.12 g (34.3 mmol) 4-nitrophenylchloroformat in 30 mL THF was added to a heated (60°C bath temperature) solution of 75 mL pyridine over period of 10 min., stirred for 10 min., and then a solution of 10.0 g of the crude product from Example 8g in 50 mL pyridine was added  
10 dropwise. The mixture continued to be stirred for 1 h, then was mixed with 6.72 g (27.4 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one, and the bath temperature was increased to 100°C (2 h). The resulting precipitate was filtered, the filtrate was concentrated under vacuum, the residue was mixed with 150 mL EtOAc, the organic phase was washed 2 times, each time with 50 mL 1 M KHSO<sub>4</sub> solution, and 10 times, each time with 50 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and dried  
15 over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (silica gel, EtOAc/Cyc 2:1).

Yield: 2.28 g (14% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 600

Retention time (HPLC-MS): 5.4 min. (Method A)

20

8i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

A solution of 50 mg (2.09 mmol) LiOH in 5 mL water was added to a solution of 800 mg (1.33 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 15 mL THF, and the reaction  
25 mixture was stirred for 1 h at RT. The residue was concentrated under vacuum and dissolved in 50 mL water, and mixed with 2 M HCl until acidic reaction had occurred. The resulting precipitate was collected by means of vacuum filtration, washed with water, and dried. Additional purification was performed by distilling with 150 mL water, filtering, and re-drying.

30 Yield: Quantitative

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 586

Retention time (HPLC-MS): 4.8 min. (Method A)

8k 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)-ethyl ester

810 mg (1.38 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-ethyl-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester in 25 mL MeOH was mixed with 80 mg 10% Pd/C and hydrogenated at RT and 3000 hPa hydrogen until the reaction stopped. The catalyst was removed with a vacuum filter, and the solvent was concentrated under vacuum. The residue was ground with DIPE, vacuum-filtered, and dried.

Yield: 639 mg (93% of theoretical)

ES)-MS:  $(M+H)^+ = 496$

Retention time (HPLC-MS): 3.7 min. (Method A)

8l) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

30 mg (0.18 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added at room temperature to a solution of 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(3-ethyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)-ethyl ester, 57 mg (0.18 mmol) TBTU, and 28  $\mu$ L (0.20 mmol) triethylamine in 1 mL DMF, and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

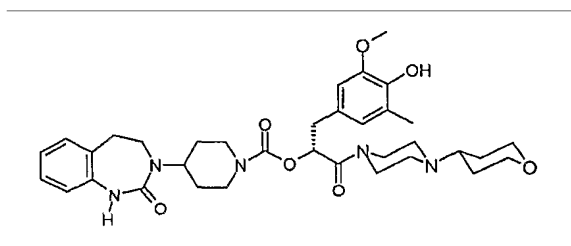
Yield: 75 mg (72% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 648$

Retention time (HPLC-MS): 3.2 min. (Method A)

Example 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



9a) 4-Bromo-2-methoxy-6-methylphenol

A solution of 56.2 g (0.32 mol) *N*-bromosuccinimide in 1700 mL AcOH was added dropwise to a solution of 42.3 g (0.31 mol) 2-methoxy-6-methylphenol in 450 mL AcOH within 5.5 h, and the mixture was stirred for 16 h at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was dissolved in DCM. The organic phase was washed with 5% NaHCO<sub>3</sub> and saturated NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The red oil was used without further purification in the following reaction step.

Yield: 65.9 g (66% of theoretical)

R<sub>f</sub> = 0.32 (silica gel, hexane/EtOAc 4:1)

Retention time (HPLC-MS): 11.1 min. (Method D)

9b) 2-Benzyloxy-5-bromo-1-methoxy-3-methylbenzene

45.7 g (0.33 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and a solution of 40.3 mL (0.33 mol) benzyl bromide were added to a solution of 65.9 g (0.26 mol) 4-bromo-2-methoxy-6-methylphenol in 330 mL DMF at RT, and the mixture was stirred for 18 h at RT. The mixture was filtered, concentrated under vacuum, and the residue was dissolved in diethyl ether. The organic phase was washed with water, 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The crude product was used without further purification in the following reaction step.

Yield: 92.2 g (81% of theoretical)

R<sub>f</sub> = 0.56 (silica gel, hexane/EtOAc 4:1)

Retention time (HPLC-MS): 16.3 min. (Method D)

9c) 4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzaldehyde

96 mL (240 mmol) *n*-butyl lithium (2.5 M in hexane) was added dropwise at -75°C to a solution of 61.2 g (119.5 mmol) 2-benzyloxy-5-bromo-1-methoxy-3-methylbenzene in 240 mL THF, and the mixture was stirred for 15 min. at -75°C. A solution of 31 mL (402 mmol) DMF in 30 mL THF was

added dropwise, the mixture was heated to 0°C and stirred for an additional 2 h. The reaction was mixed with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, diluted with 150 mL water, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether until no further extraction was possible. The combined organic phases were washed with saturated NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. Column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 85:15) produced the product as a yellow oil.

Yield: 27.1 g (88% of theoretical)

R<sub>f</sub> = 0.32 (silica gel, hexane/EtOAc 4:1)

Retention time (HPLC-MS): 13.3 min. (Method D)

9d) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-acrylic acid

A suspension of 27.0 g (105.4 mmol) 4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzaldehyde, 18.5 g (158.0 mmol) N-acetylglycine, and 12.96 g (158.0 mmol) NaOAc in 120 mL acetic anhydride was heated under nitrogen for 3.5 h at 115°C. At 100°C 60 mL water was slowly added dropwise and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled to RT, poured into water, and the aqueous phase was extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The combined organic phases were washed with saturated NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The residue was ground with isopropanol, the resulting solid was washed with isopropanol, diethyl ether, and a small amount of acetone, and was dried under vacuum at 45°C.

Yield: 21.2 g (57% of theoretical)

R<sub>f</sub> = 0.24 (silica gel, hexane/EtOAc 4:1)

Retention time (HPLC-MS): 9.4 min. (Method D)

9e) 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-oxopropionic acid

The product was obtained in a manner analogous to that used in Example 7c beginning with 20.0 g (56.3 mmol) 2-acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-acrylic acid. The crude product was used without further purification in the following reaction step.

Yield: 15.6 g (53% of theoretical)

Retention time (HPLC-MS): 11.9 min. (Method D)

9f) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid

The product was obtained in a manner analogous to that used in Example 7d beginning with 16.0 g (50.90 mmol) 3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-oxopropionic acid.

Yield: 7.63 g (47% of theoretical)

Retention time (HPLC-MS): 9.8 min. (Method D)

9g) (R)-3-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

5 The product was obtained in a manner analogous to that used in Example 7e beginning with 7.6 g (24.02 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid.

Yield: 6.84 g (86% of theoretical)

Retention time (HPLC-MS): 11.7 min. (Method D)

10 9h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

The product was obtained in a manner analogous to that used in Example 7f beginning with 6.8 g (20.6 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester in acetonitrile.

15 Yield: 8.16 g (66% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 602$

Retention time (HPLC-MS): 14.1 min. (Method D)

20 9i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

The product was prepared in a manner analogous to that used in Example 7g starting with 8.16 g (13.65 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester.

Yield: 7.83 g (98% of theoretical)

25 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 588$

Retention time (HPLC-MS): 12.2 min. (Method D)

9k) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-ethyl ester

30 The product was prepared in a manner analogous to that in Example 7h starting with 7.80 g (13.27 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester.

Yield: 5.33 g (80% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 498$

Retention time (HPLC-MS): 8.4 min. (Method D)

9l) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

84 mg (0.22 mmol) HATU was added at RT under nitrogen to a solution of 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-ethyl ester, 110  $\mu$ L (0.64 mmol) ethyldiisopropylamine, and 59 mg (0.24 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine (used as a bis-hydrochloride salt) in 5 mL DMF, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was concentrated at 50°C under vacuum, and the crude product was purified by means of HPLC-MS; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

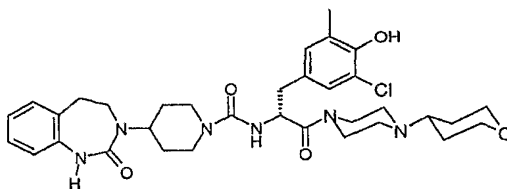
Yield: 112 mg (73% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 650$

Retention time (HPLC-MS): 3.6 min. (Method D)

#### Example 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-((R)-1-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl)-amide



10a) 2-Benzyloxy-5-bromo-1-chloro-3-methylbenzene

A mixture of 10.2 g (46.0 mmol) 4-bromo-2-chloro-6-methylphenol, 7.0 mL (57.6 mmol) benzyl bromide, 30.0 g (217.1 mmol)  $K_2CO_3$ , and 130 mL DMF was stirred overnight at RT. After the reaction was finished, the insoluble substances were filtered off, the filtrate

was concentrated under vacuum, mixed with water and extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum.

Yield: 14.0 g (98% of theoretical)

5 R<sub>f</sub> = 0.91 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10b) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-acrylic acid methyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 7b from 28.0 g (89.8 mmol) 2-benzyloxy-5-bromo-1-chloro-3-methylbenzene, 15.0 g (102.7 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester, 10 260 mL triethylamine, 400 mL acetonitrile, 4.4 g (14.0 mmol) Tri-*o*-tolylphosphane, and 3.2 g (14.2 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub>.

Yield: 12.5 g (37% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 374/376 (CI)

15 R<sub>f</sub> = 0.67 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10c) 2-Acetylamino-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-propionic acid methyl ester

A mixture of 7.40 g (19.8 mmol) 2-acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-acrylic acid methyl ester, 300 mL MeOH, and 800 mg Raney nickel was agitated at RT and 3000 hPa hydrogen pressure for 7 h. After the reaction was finished, the catalyst was filtered off and the 20 mixture was concentrated under vacuum.

Yield: 5.6 g (99% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 286/288 (CI)

Retention time (HPLC-MS): 3.0 min. (Method A)

25 10d) (R)-2-Acetylamino-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-propionic acid methyl ester

6.0 mL alcalase 2.4 L FG (Novozymes AAS; DK 2880 Bagsvaerd) was added to a 37°C solution of 7.2 g (40.4 mmol) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dihydrate in 100 mL water; and by adding NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dihydrate was adjusted to a pH of 7.5. Then while stirring at 37° C a solution of 5.5 g (19.2 mmol) 2-acetylamino-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-propionic acid methyl ester in 50 mL acetone was added 30 dropwise. The pH of the reaction mixture was continually maintained within the range of pH 7.4-7.6 by adding 1 M NaOH. After completion of the addition, the mixture was stirred for 4 h at 37°C. After cooling to RT, the reaction mixture was extracted with MTBE until no further extraction was possible, the combined organic extracts were washed with 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and dried over

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed the crude product (1.6 g) was reacted further without purification.

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 286/288 (CI)

5 10e) (R)-2-Amino-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-propionic acid methyl ester

A mixture of 1.5 g of the above crude product and 8.75 mL 4 M HCl were heated for 5 h under reflux. The mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in water and adjusted to an alkaline state through the addition of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The aqueous phase was adjusted to an acid state through the addition of 4 M HCl, extracted with EtOAc until no further  
10 extraction was possible, the combined organic extracts were dried and concentrated under vacuum. The residue was mixed with methanolic HCl and stirred overnight at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and was extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The combined organic phases were dried and concentrated under vacuum.

15 Yield: 0.50 g (39% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 244/246 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.59 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

20 10f) (R)-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino}-propionic acid methyl ester

0.39 g (2.4 mmol) CDT was added to a solution of 0.5 g (2.1 mmol) (R)-2-amino-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-propionic acid methyl ester in 20 mL THF, cooled in an ice bath, and the reaction mixture was stirred for 1 h with ice bath cooling and for 1 h at RT. Then 0.54 g (2.2 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added and stirred for 3 h under  
25 reflux. The mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved with 1 M KHSO<sub>4</sub> solution, the resulting precipitate was vacuum-filtered and dried.

Yield: 1.0 g (95% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 513/515 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.55 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

30 10g) (R)-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino}-propionic acid

A solution of 0.07 g (3.0 mmol) LiOH in 3 mL water was added to a solution of 1.0 g (1.94 mmol) (R)-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino}-propionic acid methyl ester in 15 mL THF, and the reaction  
35 mixture was stirred at RT overnight.



The THF was removed under vacuum, the product was mixed with 100 mL water, and acidified with 2 M HCl an. The precipitated product was vacuum-filtered, washed with 50 mL water, and dried at 60°C in a dryer.

Yield: 0.9 g (93% of theoretical)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 501/503$  (Cl)

$R_f = 0.08$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-[(R)-1-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl] amide

Prepared in a manner analogous to that of Example 7i from 70 mg (0.14 mmol) (R)-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino]-propionic acid and 27.4 mg (0.16 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

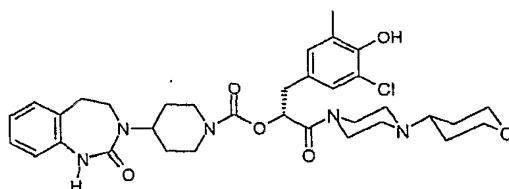
Yield: 52 mg (57% of theoretical)

15 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 653/655$  (Cl)

Retention time (HPLC-MS): 2.5 min. (Method A)

#### Example 11

20 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



11a) 3-(4-Benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-2-oxopropionic acid

25 Prepared in a manner analogous to that of Example 7c from 18.4 g (49.2 mmol) 2-acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-acrylic acid methyl ester (Example 10b) and 75 mL 4 M HCl.

Yield: 15.5 g (99% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 317/319$  (CI)

$R_f = 0.20$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

11b) (R)-3-(4-Benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

(R)-3-(4-Benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid was prepared in a manner analogous to that used in Example 7d from 15.5 g (48.6 mmol) 3-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-2-oxopropionic acid and 27.6 g (86.1 mmol) (1R)-B-chlorodiisopinocampheylborane. The crude product was mixed with 150 mL methanolic HCl (1.25 M) and stirred overnight at RT. The reaction solution was concentrated under vacuum, the residue was mixed with 70 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and extracted two times, each with 50 mL EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under vacuum.

Yield: 7.0 g (43% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+NH_4)^+ = 352/354$  (CI)

$R_f = 0.87$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

11 c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester was prepared in a manner analogous to that used in Example 7f from 7.0 g (20.9 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester and 5.2 g (21.2 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one. The crude product was dissolved in 150 mL THF and mixed with a solution of 0.50 g (20.6 mmol) LiOH in 50 mL water. The reaction mixture was stirred overnight at RT, mixed with water, and the organic solvent was removed under vacuum. The aqueous phase was washed two times with EtOAc and was acidified with 21 mL 1 M HCl. The resulting oil was extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under vacuum.

Yield: 3.3 g (26% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 592/594$  (CI)

$R_f = 0.35$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

11d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-ethyl ester

200 mg 5% Rh on aluminum oxide was added to a solution of 800 mg (1.35 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester in 20 mL THF, and the suspension was hydrogenated for 12 h at 40°C and 3000 hPa hydrogen pressure. In order to complete the reaction, 5 mL DCM/MeOH (1:1) was added, and the hydrogenation was continued for an additional 20 h at 40°C and 3000 hPa. The catalyst was filtered off, the filtrate was concentrated, the residue was ground with DIPE, vacuum-filtered, and dried.

Yield: 639 mg (94% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 502/504$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 3.6 min. (Method A)

11 e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 7i) from 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-carboxy-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-ethyl ester and 29.8 mg (0.18 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

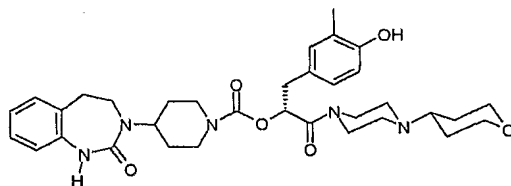
Yield: 13 mg (12% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 654/656$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 3.2 min. (Method A)

#### Example 11.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



11.1a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

A solution of 150 mg (0.25 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester, 89 mg (0.28 mmol) TBTU, and 44  $\mu$ L (0.32 mmol) triethylamine in 1.5 mL DMF was stirred at RT for 1 h. Then 47 mg (0.28 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added and the reaction solution was stirred for 2 h. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

Yield: 108 mg (57% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 744/746$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 4.1 min. (Method A)

11.1 b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-hydroxy-3-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

A suspension of 108 mg (0.15 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-benzyloxy-3-chloro-5-methylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester and 30 mg 10% Pd/C in 10 mL MeOH and 0.5 mL triethylamine was hydrogenated at RT and 3000 hPa hydrogen pressure until the theoretical addition of hydrogen was reached. The catalyst was filtered off, the residue was dissolved in 1 mL DMF and purified by means of HPLC. The fractions containing the product were combined and lyophilized.

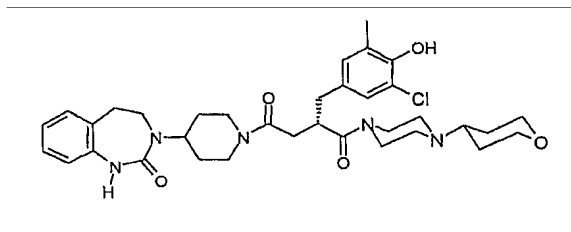
Yield: 39 mg (43% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 620$

Retention time (HPLC-MS): 3.0 min. (Method A)

Example 12

(*S*)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



12a) 3-Chloro-4-hydroxy-5-methylbenzaldehyde

79.2 mL of a 2.5 M solution of *n*-butyl lithium in *n*-hexane was added dropwise to a cooled mixture (-70°C) of 20.0 g (90.3 mmol) 4-bromo-2-chloro-6-methylphenol and 250 mL THF over 30 min. The reaction mixture was stirred for 2 h and then mixed dropwise with 28.47 mL (370 mmol) DMF and heated to RT overnight. Then, under cooling in an ice bath, 150 mL 2 M HCl was added dropwise to the reaction solution, the mixture was stirred for 15 min., and the pH was adjusted to 9-10 by adding saturated NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic phase was separated and discarded, and the aqueous phase was extracted two times with EtOAc. The combined organic phases were dried, filtered, and concentrated under vacuum.

Yield: 15.1 g (98% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 169/171 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.93 (silica gel, EtOAc)

12b) 2-[1-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester

69.5 g (177.0 mmol) 2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphanylidene)-succinic acid-1-methyl ester was added to a solution of 15.0 g (87.9 mmol) 3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzaldehyde in 250 mL THF, and the reaction mixture was heated at 40°C for 120 h. The mixture was concentrated under vacuum, the residue was mixed with water and EtOAc, and the organic phase was separated, washed with water, and extracted three times, in each case with 200 mL 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The combined aqueous phases were acidified with semi-concentrated HCl, and the oily precipitate was extracted two times, in each case with 250 mL EtOAc. The combined organic phases were dried, filtered, and concentrated under vacuum.

Yield: 11.1 g (44% of theoretical)

El: (M-H)<sup>-</sup> = 283/285 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.70 (silica gel, EtOAc)

12c) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester

450 mg (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadiene) rhodium (I) tetrafluoroborate was added under an argon atmosphere to a solution of 11.0 g (38.6 mmol) 2-[1-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester in 150 mL degassed MeOH and 11.0 mL triethylamine, and the reaction mixture was hydrogenated at 3447 hPa hydrogen pressure for 8 h.

The reaction solution was then concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 100 mL EtOAc, washed two times with 2 M HCl, and extracted with 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until no further extraction was possible. The aqueous phase was acidified with concentrated HCl, extracted with EtOAc until no further extraction was possible, and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The  
5 desired product was obtained after the drying agent and the solvent had been removed.

Yield: 11.0 g (99% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 285/287 (CI)

Retention time (HPLC-MS): 3.3 min. (Method A)

10 12d) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester

6.6 g (27.0 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added to a mixture of 7.0 g (24.4 mmol) (S)-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester, 8.7 g (27.0 mmol) TBTU, 4.65 mL (27 mmol) ethyldiisopropylamine, 100 mL THF, and 10  
15 mL DMF, and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The reaction solution was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in DCM, the organic phase was washed with 15% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The desired product was obtained after the drying agent and the solvent had been removed.

Yield: 12.1 g (96% of theoretical)

20 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 514/516 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.49 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

12e) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

25 Prepared in a manner analogous to that of Example 7g from 12.1 g (23.5 mmol) (S)-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester and 848 mg (34.4 mmol) LiOH.

Yield: 9.7 g (82% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 500/502 (CI)

30 R<sub>f</sub> = 0.31 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

12f) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-butane-1,4-dione

Prepared in a manner analogous to that of Example 7i from 100 mg (0.20 mmol) (S)-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid and 37.5 mg (0.22 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

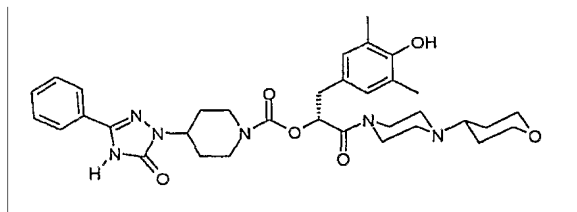
Yield: 33 mg (25% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 652/654$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 3.3 min. (Method B)

Example 13

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



13a) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 7f from 5.0 g (15.9 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester (Example 7e) and 5.98 g (15.9 mmol) 5-phenyl-2-piperidine-4-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one (purity 65%).

Yield: 4.96 g (53% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 585$

Retention time (HPLC-MS): 5.0 min. (Method A)

13b) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

A solution of 310 mg (12.93 mmol) LiOH in 30 mL water was added to a solution of 4.96 g (8.48 mmol) 4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 50 mL THF, and the reaction

mixture was stirred for 7 h at RT. The solution was stored overnight at -18°C, and after heating to RT, it was mixed again with 310 mg LiOH in order to complete the reaction. After 1 h the reaction solution was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 150 mL, and acidified with 1 M HCl. The precipitate was filtered off and dried at 40°C.

5 Yield: 4.75 g (98% of theoretical)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 571$   
Retention time (HPLC-MS): 4.3 min. (Method A)

10 13c) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-ethyl ester

A solution of 2.50 g (4.38 mmol) 4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester in 50 mL DCM was mixed with 250 mg 10% Pd/C and hydrogenated at RT and 3000 hPa hydrogen pressure for 4.5 h. In order to complete the reaction, the mixture was mixed again with 250 mg catalyst, hydrogenated for 12 h at 40°C, mixed with 25 mL THF and 250 mg catalyst, and hydrogenated for an additional 12 h at 40°C. The catalyst was removed by means of vacuum filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was stirred together with DIPE, vacuum-filtered, and dried.

15 Yield: 1.87 g (89% of theoretical)  
20 ESI-MS:  $(M-H)^- = 479$   
Retention time (HPLC-MS): 3.5 min. (Method A)

25 13d) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

A solution of 100 mg (0.21 mmol) 4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-ethyl ester, 74 mg (0.23 mmol) TBTU, and 35 µL (0.26 mmol) triethylamine in 1 mL DMF was stirred at RT for 1 h. Then 35 mg (0.21 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added, and the reaction mixture was stirred for an additional 5 h at RT. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; The fractions containing the product were combined and lyophilized.

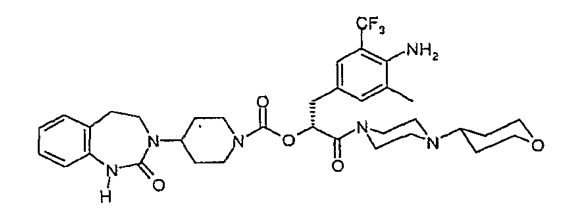
30 Yield: 39 mg (30% of theoretical)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 633$



Retention time (HPLC-MS): 2.9 min. (Method A)

#### Example 14

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



#### 14a) 2-Methyl-6-trifluoromethylphenylamine

- 10 A suspension of 50 g (0.24 mol) 1-methyl-2-nitro-3-trifluoromethylbenzene and 4.4 g 10%Pd/C in 300 mL MeOH was hydrogenated at RT and 3000 hPa hydrogen pressure until the theoretical addition of hydrogen was reached. The catalyst was filtered off, washed with MeOH, and the filtrate was concentrated. The crude product was reacted further without purification.

Yield: Quantitative

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 176$

15

#### 14b) 4-Bromo-2-methyl-6-trifluoromethylphenylamine

- 20 Under a nitrogen atmosphere a solution of 11.0 mL (214 mmol) bromine in 100 mL chloroform was added dropwise to a solution of 35.8 g (204 mmol) 2-methyl-6-trifluoromethylphenylamine in 350 mL chloroform and the reaction mixture was stirred for 3 h at RT after completion of the addition. While stirring, saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, stirring continued for an additional 20 min. at RT, the organic phase was separated and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the product was obtained as an oil, which was reacted further without purification.

Yield: 47.0 g (52% of theoretical)

- 25 EI-MS:  $(M)^+ = 253/255$  (Br)

14c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-acrylic acid methyl ester

Under a nitrogen atmosphere 5.2 g (23.2 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> and 7.2 g (22.9 mmol) tri-*o*-tolylphosphane were added to a solution of 37.2 g (146 mmol) 4-bromo-2-methyl-6-trifluoromethylphenylamine and 24.5 g (168 mmol) 2-acetylaminoacrylic acid methyl ester in 700 mL acetonitrile and 440 mL triethylamine, and the reaction mixture was stirred for 18 h at 80°C bath temperature. After cooling the precipitate was removed by vacuum filtration, the filtrate was concentrated until dry, and the residue was mixed with 100 mL water and 50 mL EtOAc. The precipitate was removed by means of vacuum filtration and dried at 50°C.

Yield: 21.6 g (47% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317

R<sub>f</sub> = 0.41 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14d) 3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-2-oxopropionic acid

A solution of 21.6 g (68.3 mmol) (Z,E)-2-acetylamino-3-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-acrylic acid methyl ester in 200 mL 1,4-dioxane and 100 mL 4 M HCl was heated for 5 h under reflux. The 1,4-dioxane was removed under vacuum, the precipitate was filtered off, washed with water, and dried at 50°C.

Yield: 11.6 g (65% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 260

R<sub>f</sub> = 0.11 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14e) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid

Under a nitrogen atmosphere a solution of 24.5 g (76.3 mmol) (1*R*)-B-chlorodiisopinocampheylborane in 100 mL THF was added dropwise to a cooled (-35°C) solution of 11.6 g (44.4 mmol) 3-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-2-oxopropionic acid and 8.1 mL (58.3 mmol) triethylamine in 200 mL THF within 15 min., and the reaction solution was stirred overnight at RT. The reaction solution was then carefully adjusted to an alkaline state at RT with 23 mL 4 M NaOH, mixed with 200 mL MTBE and 150 mL water, and stirred for 1 h. The aqueous phase was separated off, the organic phase was extracted two times with 50 mL water each, and the combined aqueous extracts were acidified with 4 M HCl. Three extractions were performed with 100 mL EtOAc each, and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 8.4 g (72% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 264$

$R_f =$  0.11 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

5 14f) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

A solution of 8.4 g (31.9 mmol) (R)-3-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid in 100 mL methanolic HCl (1.3 M) was stirred at RT for 3 h. The mixture was concentrated, and the residue was mixed with 150 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, extracted three times, each with 100 mL EtOAc, and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>. After  
10 removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 6.1 g (69% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 278$

$R_f =$  0.77 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15 14g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere 4.7 g (23.3 mmol) chloroformic acid-4-nitrophenyl ester in 30 mL THF was added at 60°C bath temperature within 10 min. to 60 mL pyridine, the mixture was stirred for 5 min., then 6.1 g (22.0 mmol) (R)-3-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester in 40 mL pyridine was added, and the reaction mixture was  
20 stirred for 2.5 h at 60°C. The reaction solution was mixed with 5.7 g (23.3 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one and stirred for 3 h at 100°C. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was mixed with 200 mL EtOAc, the organic phase was washed three times, each with 100 mL 1 M KHSO<sub>4</sub> solution, 12 times, each with 50 mL 15%  
25 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and it was then dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 9.0 g (75% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 549$

$R_f =$  0.64 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

A solution of 0.85 g (34.7 mmol) LiOH in 40 mL water was added to a solution of 9.0 g (16.4 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 100 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 2 h at RT. The THF was removed under vacuum, the residue was diluted with water, and was extracted twice, each time with 50 mL MTBE, and the aqueous phase was acidified with 9 mL 4 M HCl. The resulting precipitate was collected by means of vacuum filtration, washed with water, and dried. Further purification occurred by grinding with 50 mL MTBE and vacuum-filtering the product again.

Yield: 7.5 g (86% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 535$

R<sub>f</sub> = 0.25 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

14i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

A solution of 100 mg (0.19 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-trifluoromethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester, 67 mg (0.21 mmol) TBTU, and 50 µL (0.36 mmol) triethylamine was stirred in 1 mL DMF at RT for 10 min. Then 40 mg (0.24 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added, and the reaction mixture was stirred for an additional 20 h at RT. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

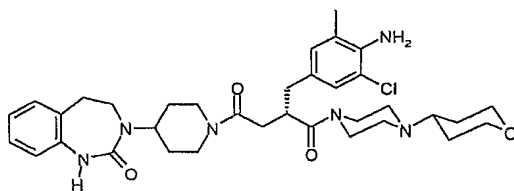
Yield: 83 mg (65% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 687$

Retention time (HPLC-MS): 3.3 min. (Method A)

Example 15

(S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-methylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



15a) 4-Amino-3-bromo-5-chlorobenzoic acid-ethyl ester

A solution of 20.0 g (81.9 mmol) 4-amino-3-bromo-benzoic acid-ethyl ester in 150 mL AcOH was heated to 40°C. Then 11.0 mL (133 mmol) sulfuryl chloride was added dropwise in such a way that the internal temperature did not exceed 45°C. After completion of the addition, stirring was continued for 2 h at 45°C. The reaction mixture was concentrated under vacuum to about 50 mL, this material was poured onto ice water, stirring was continued for 10 minutes, the resulting precipitate was filtered off and dried at 40°C.

Yield: 21.8 g (96% of theoretical)

R<sub>f</sub> = 0.62 (silica gel, PE/EtOAc 1:1)

15b) 4-Amino-3-bromo-5-chlorobenzoic acid

A solution of 21.0 g (75.4 mmol) 4-amino-3-bromo-5-chlorobenzoic acid-ethyl ester in 200 mL 4 M HCl and 100 mL EtOH was heated overnight under reflux. After cooling, the resulting precipitate was vacuum-filtered and dried.

Yield: 14.5 g (77% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 248/250/252 (Br/Cl)

15c) (4-Amino-3-bromo-5-chlorophenyl)-methanol

10.3 g (63.8 mmol) CDI was added to a solution of 14.5 g (57.9 mmol) 4-amino-3-bromo-5-chlorobenzoic acid in 200 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at 40°C. The reaction mixture was allowed to cool to RT and was added under a nitrogen atmosphere to a solution of 7.67 g (203 mmol) sodium borohydride in 200 mL in such a way that the temperature did not exceed 30°C. After completion of the addition, stirring was continued for 2 h at RT, the mixture was then diluted with 150 mL water, acidified with 100 mL 4 M HCl, and stirred for an additional hour at RT. This mixture was extracted two times with EtOAc, and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: 13.4 g (98% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H_2O+H)^+ = 218/220/222$  (Br/Cl)  
 $R_f = 0.44$  (silica gel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

15d) 4-Amino-3-bromo-5-chlorobenzaldehyde

5 A solution of 13.4 g (56.7 mmol) (4-amino-3-bromo-5-chlorophenyl)-methanol in 300 mL DCM was mixed in portions while cooling with ice with 78.0 g (897 mmol) manganese (IV) oxide, and was stirred at RT for 4 h. The reaction mixture and concentrated under vacuum. The product was reacted further without purification.

Yield: 12.9 g (97% of theoretical)

10 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 234/236/238$  (Br/Cl)  
 $R_f = 0.92$  (silica gel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

15e) 2-[1-(4-Amino-3-bromo-5-chlorophenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester

15 Prepared in a manner analogous to that of Example 12b from 12.9 g (55.0 mmol) 4-Amino-3-bromo-5-chlorobenzaldehyde and 43.6 g (111 mmol) 2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphanylidene)-succinic acid-1-methyl ester.

Yield: 12.5 g (65% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 346/348/350$  (Br/Cl)

$R_f = 0.63$  (silica gel, EtOAc)

20

15f) (S)-2-(4-Amino-3-bromo-5-chlorobenzyl)-succinic acid-1-methyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 12c from 12.4 g (35.6 mmol) 2-[1-(4-amino-3-bromo-5-chlorophenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester and 450 mg (-)-1,2-bis((2*R*,5*R*)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadiene) rhodium (I) tetrafluoroborate, 25 whereby the reaction mixture was hydrogenated for 20 h.

Yield: 11.3 g (91% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 348/350/352$  (Br/Cl)

Retention time (HPLC-MS): 7.1 min. (Method B)

30

15g) (S)-2-(4-Amino-3-bromo-5-chlorobenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]1-butanoic acid methyl ester

5.4 g (22.0 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added to a mixture of 7.0 g (20.0 mmol) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-chlorobenzyl)-succinic acid-1-methyl

ester, 7.1 g (22.0 mmol) TBTU and 3.78 mL (22.0 mmol) ethyldiisopropylamine in 40 mL THF, and the reaction mixture was agitated overnight at RT. The reaction solution was concentrated under vacuum, the residue was mixed with 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and was treated in an ultrasonic bath. The precipitate was removed by means of vacuum filtration, washed with water, dried, dissolved in a small amount of DCM, and purified chromatographically (silica gel, gradient DCM to DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3).

Yield: 8.4 g (73% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 577/579/581 (Br/Cl)

R<sub>f</sub> = 0.60 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15h) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester

Under a nitrogen atmosphere 0.99 g (16.0 mmol) methylboric acid, 15.5 mL 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and 1.02 g (1.40 mmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> was added to a solution of 8.40 g (14.5 mmol) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-chlorobenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester in 50 mL 1,4-dioxan and 3 mL MeOH, and the reaction mixture was heated overnight under reflux. The reaction solution was filtered hot, and the filtrate was mixed with EtOAc. The organic phase was washed a number of times with semi-saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The residue was filtered over activated carbon and was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in a small amount of DCM and was purified chromatographically (silica gel, gradient DCM to DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1). The fractions containing the products were purified, concentrated under vacuum, ground with the DIPE, vacuum-filtered, and dried.

Yield: 2.2 g (30% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 513/515 (Cl)

Retention time (HPLC-MS): 4.0 min. (Method A)

15i) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

A solution of 2.20 g (4.29 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester in 20 mL THF was mixed with a solution of 156 mg (6.50 mmol) LIOH in 5 mL water and stirred overnight at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in water, adjusted to an acid condition with 2 M HCl, and the precipitate was removed by means of

vacuum filtration and dried in a vacuum dryer at 40°C. This residue was absorbed in a small amount of DCM and purified chromatographically (silica gel, gradient DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1 to DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3).

Yield: 1.3 g (61% of theoretical)

5 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 499/501 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.18 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

15k) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-methylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione

10 Prepared in a manner analogous to that of Example 7i from 70 mg (0.14 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid, and 27 mg (0.16 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

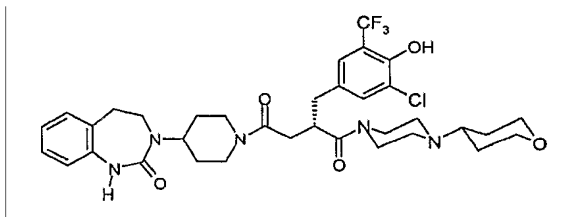
Yield: 40 mg (44% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 651/653 (CI)

15 Retention time (HPLC-MS): 2.6 min. (Method A)

#### Example 16

20 (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



16a) 4-Hydroxy-3-trifluoromethylbenzoic acid

10.0 g (45.4 mmol) 4-methoxy-3-trifluoromethylbenzoic acid and 75 g pyridinium hydrochloride were mixed together thoroughly and then heated under a nitrogen atmosphere for 5 h at 180°C.

25 The reaction mixture was poured onto 1 L 10% citric acid solution and was extracted with 50 mL EtOAc. The organic phase was washed with 1 L water and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.



Yield: 11.7 g  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 205  
Retention time (HPLC-MS): 6.1 min. (Method B)

5      16b) 3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzoic acid

11.7 g of the raw product from Example 16a was dissolved in 40 mL AcOH at 40°C. At this temperature 5.15 mL (63 mmol) sulfuryl chloride was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for an additional 2 h at this temperature after the completion of the addition. In order to complete the reaction an additional 2.5 mL sulfuryl chloride was added dropwise, and the reaction mixture was heated at 60°C for 4 h. The reaction solution was poured onto 300 mL water, extracted with 200 mL EtOAc, the organic phase was washed 2 times with water and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was stirred with 80 mL PE, the precipitated substance was removed by means of vacuum filtration, and the product was washed with 20 mL PE and dried.

15      Yield: 7.7 g (70% of theoretical over two stages)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 239/241 (CI)  
Retention time (HPLC-MS): 6.5 min. (Method B)

20      16c) 2-Chloro-4-hydroxymethyl-6-trifluoromethylphenol

5.76 g (36.0 mmol) CDI was added to a solution of 7.70 g (32.0 mmol) 3-chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzoic acid in 100 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at 40°C. After cooling to RT, this solution was carefully added under a nitrogen atmosphere to a solution of 3.78 g (100 mmol) sodium borohydride in 40 mL in such a way that the temperature did not exceed 30°C during the addition. After the addition was completed, the mixture was stirred for an additional 2 h at RT, diluted with 200 mL water, acidified with 50 mL semi-concentrated HCl, stirred for 1 h, extracted with EtOAc until no further extraction was possible, and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the product was reacted further without purification.

30      Yield: 5.9 g (81% of theoretical)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 225/227 (CI)  
R<sub>f</sub> = 0.85 (silica gel, EtOAc)

16d) 3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzaldehyde

30.0 g (345 mmol) manganese (IV) oxide was added to a solution of 5.90 g (26.0 mmol) 2-chloro-4-hydroxymethyl-6-trifluoromethylphenol in 100 mL DCM, and the reaction mixture was stirred for 2 h at RT. The precipitate was filtered off, the filtrate was concentrated under vacuum and reacted further without purification.

5 Yield: 3.0 g (51% of theoretical)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 223/225 (Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.5 (silica gel, PE/EtOAc 1:1)

10 16e) 2-[1-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 12b from 3.0 g (13.4 mmol) 3-chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzaldehyde and 10.5 g (26.7 mmol) 2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphanylidene)-succinic acid-1-methyl ester. The resulting crude product was purified chromatographically (silica gel, gradient PE/EtOAc 1:1 to EtOAc).

15 Yield: 2.5 g (55% of theoretical)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 337/339 (Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.75 (silica gel, EtOAc)

20 16f) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 12c from 2.30 g (6.79 mmol) 2-[1-(3-chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester and 100 mg (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadiene)rhodium(I)tetrafluoroborate.

Yield: 1.7 g (74% of theoretical)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 339/341 (Cl)  
25 Retention time (HPLC-MS): 7.1 min. (Method B)

30 16g) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester

1.65 g (4.84 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added to a mixture of 1.19 g (4.85 mmol) (S)-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester, 1.56 g (4.85 mmol) TBTU, 0.73 mL (5.00 mmol) triethylamine, in 30 mL DMF, and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The reaction solution was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 200 mL EtOAc, the organic phase was washed with 10% citric acid and saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

The desired product was obtained after the drying agent and the solvent had been removed.

Yield: 1.8 g (65% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 568/570$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 8.1 min. (Method B)

5

16h) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

10

A solution of 115 mg (4.80 mmol) LiOH in 50 mL water was added to a solution of 1.80 g (3.17 mmol) (S)-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester in 50 mL THF, and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The THF was removed from the reaction solution under vacuum, the mixture was diluted with 150 mL water, the aqueous phase was washed with 150 mL EtOAc, acidified with concentrated HCl, extracted with 150 mL EtOAc, the organic phase was separated and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the product was reacted further without purification.

15

Yield: 1.5 g (85% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 554/556$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 8.2 min. (Method B)

20

16i) (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1,4-butane-1,4-dione

25

Prepared in a manner analogous to that of Example 7i from 70 mg (0.13 mmol) (S)-2-(3-chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid and 22 mg (0.13 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

Yield: 56 mg (63% of theoretical)

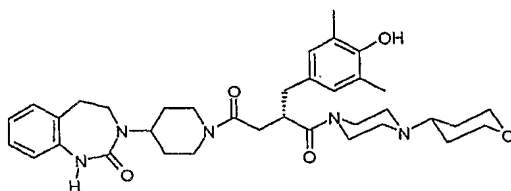
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 706/708$  (CI)

Retention time (HPLC-MS): 6.0 min. (Method B)

30

#### Example 17

(S)-2-(4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



17a) 4-Benzyloxy-3,5-dimethylbenzaldehyde

60.8 g (440 mmol)  $K_2CO_3$  and 52.3 mL (440 mmol) benzyl bromide were added under an argon atmosphere to a solution of 60.1 g (400 mmol) 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyde in 600 mL acetone, and the reaction mixture was heated for 2.5 h at 50°C. The precipitate was filtered off, washed with acetone, and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified chromatographically (silica gel, Cyc/EtOAc 9:1).

Yield: 94.8 g (99% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 241$

$R_f = 0.45$  (silica gel, Cyc/EtOAc 4:1)

17b) 2-[1-(4-Benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester

Prepared in a manner analogous to that of Example 12b from 29.0 g (96.6 mmol) 4-benzyloxy-3,5-dimethylbenzaldehyde and 75.8 g (193 mmol) 2-(triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanylidene)-succinic acid-1-methyl ester.

Yield: 5.67 g (17% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 355$

17c) (S)-2-(4-Benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester

100 mg (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate was added under an argon atmosphere to a solution of 5.67 g (16.0 mmol) 2-[1-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester in 40 mL degassed MeOH and 5.0 mL triethylamine, and the reaction mixture was hydrogenated at 3447 hPa hydrogen pressure for 7 h. The reaction solution was then concentrated under vacuum, the residue was suspended in 80 mL 15%  $K_2CO_3$  solution, extracted with 80 mL EtOAc, and the organic phases were separated. The aqueous phase was acidified with 2 M HCl, extracted twice, each time with 40 mL EtOAc, the combined organic phases were washed with saturated

NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The desired product was obtained after the drying agent and the solvent had been removed.

Yield: 1.69 g (30% of theoretical)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 355

5 Retention time (HPLC-MS): 9.2 min. (Method B)

17d) (S)-2-(4-Benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester

10 A mixture of 1.69 g (4.74 mmol) (S)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester, 1.55 g (4.83 mmol) TBTU, 0.69 g (5.10 mmol) HOBt, and 1.34 mL (7.71 mmol) ethyldiisopropylamine in 40 mL THF and 5 mL DMF was stirred for 16 h at RT. Then 1.16 g (4.74 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added to the reaction mixture, which was stirred for a further 2.5 h at RT. The reaction solution was mixed with 40 mL EtOAc, the organic phase was washed two times with 30 mL semi-saturated NaHCO<sub>3</sub> solution  
15 each time, and one time with 40 mL saturated NaCl solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (silica gel, EtOAc/Cyc 3:1).

Yield: 2.43 g (88% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 584

20 Retention time (HPLC-MS): 10.0 min. (Method B)

17e) (S)-2-(4-Benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

25 A solution of 200 mg (8.35 mmol) LiOH in 40 mL water was added to a solution of 2.43 g (4.16 mmol) (S)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester in 80 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at RT. The mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 100 mL water, and the mixture was acidified while stirring using 2 M HCl. The precipitate was removed and dried at 40°C.

30 Yield: 2.41 g (100% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 570

Retention time (HPLC-MS): 9.0 min. (Method B)

17f) (S)-2-(4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

A suspension of 2.41 g (4.23 mmol) (S)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid and 300 mg 10% Pd/C in 50 mL DCM was hydrogenated at RT and 3447 hPa hydrogen pressure until the theoretical amount of hydrogen was added. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was ground with DIPE, vacuum-filtered, and dried.

Yield: 1.88 g (93% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 480$

Retention time (HPLC-MS): 6.7 min. (Method B)

17g) (S)-2-(4-1-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidine-1-yl]-piperazine-yl]-butane-1,4-dione

A mixture of 70 mg (0.15 mmol) (S)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid, 52 mg (0.15 mmol) TBTU, and 25  $\mu$ L (0.18 mmol) triethylamine in 1 mL DMF was stirred for 1 h at RT. Then 25 mg (0.15 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added, and the reaction mixture was stirred for an additional 16 h at RT. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

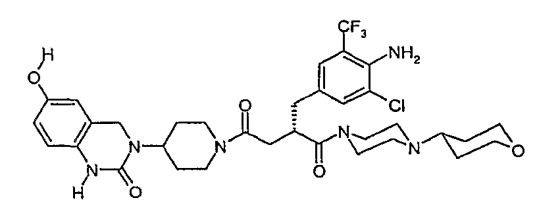
Yield: 37 mg (40% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 632$

Retention time (HPLC-MS): 5.6 min. (Method B)

Example 18

(S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



18a) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-4-oxobutanoic acid methyl ester

A solution of 1.37 g (4.04 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester, 1.42 g (4.40 mmol) TBTU, 0.63 mL (4.50 mmol) triethylamine, and 1.00 g (4.04 mmol) 6-hydroxy-3-piperidine-4-yl-3,4-dihydro-1H-quinazoline-2-one in 10 mL DMF was stirred at RT for 3 h. The reaction mixture was poured onto a 300 mL saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, the precipitated substance was vacuum-filtered, washed with 50 mL water, and dried at 60°C in a mechanical convection dryer.

Yield: 2.30 g (100% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 569/571 (CI)

Retention time (HPLC): 3.6 min. (Method A)

18b) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-4-oxobutanoic acid

A solution of 144 mg (6.00 mmol) LiOH in 15 mL water was added to a solution of 2.30 g (4.04 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-4-oxobutanoic acid methyl ester in 30 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at RT. The organic solvent was removed under vacuum, the residue was diluted with 50 mL water and acidified with 1 M HCl. The precipitate was removed by means of vacuum filtration, washed with 10 mL water, and dried at 50°C in a vacuum dryer.

Yield: 2.20 g (98% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 555/557 (CI)

Retention time (HPLC): 3.2 min. (Method A).

18c) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione

Prepared in a manner analogous to that of Example 8I from 80.0 mg (0.14 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(6-hydroxy-2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-4-oxobutanoic acid and 24.5 mg (0.14 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

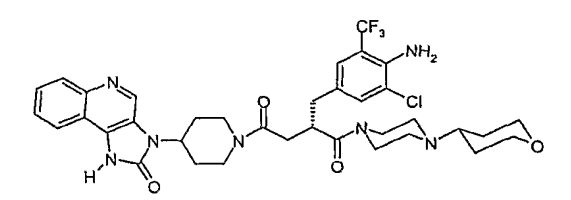
Yield: 56 mg (55% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 707/709 (CI)

Retention time (HPLC-MS): 2.8 min. (Method A)

#### Example 19

(S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]-quinoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



19a) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]-quinoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester

A mixture of 3.00 g (8.83 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester, 3.05 g (9.50 mmol) TBTU, and 1.7 mL (9.76 mmol) ethyldiisopropylamine in 100 mL DMF was stirred for 1 h at RT. Then 2.55 g (9.50 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-2-one was added to the reaction mixture, which was then stirred overnight at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in DCM, the organic phase was washed with 10% citric acid and 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration over activated carbon and removal of the solvent, the product was reacted further without purification.

Yield: 5.20 g (100% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 590/592 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.66 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

19b) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid



A solution of 566 mg (13.22 mmol) LiOH·H<sub>2</sub>O in 12 mL water was added to a solution of 5.20 g (8.81 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester in 29 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 7 h at RT. This mixture was concentrated under vacuum, the residue was mixed with 100 mL water, and the mixture was acidified using 1 M HCl. The precipitate was removed by means of vacuum filtration, redissolved in EtOAc, extracted with 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and the aqueous phase was acidified with 1 M HCl. The precipitate was removed by means of vacuum filtration and dried.

Yield: 2.75 g (54% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 576/578 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.09 (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

19c) (S)-2-(4-Amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione

Prepared in a manner analogous to that of Example 7i from 80 mg (0.14 mmol) (S)-2-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid and 26.0 mg (0.15 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

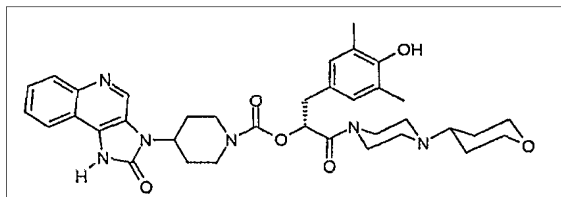
Yield: 38 mg (38% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 728/730 (CI)

Retention time (HPLC-MS): 2.3 min. (Method H)

#### Example 20

4-(2-Oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



20a) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere at RT 1.28 g (6.36 mmol) formic acid-4-nitrophenyl ester was added to a solution of 0.78 g (6.36 mmol) 4-dimethylaminopyridine in 100 mL pyridine, and mixture was stirred for 1 h at RT. Then a solution of 2.00 g (6.36 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester in 20 mL pyridine was added dropwise at RT, and the reaction mixture was stirred for 2 h after completion of the addition. Then 1.71 g (6.36 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-2-one was added to the reaction mixture, which was then heated for 4 h at 100°C. The resulting precipitate was filtered off, the filtrate was concentrated under vacuum, the residue was mixed in 200 mL EtOAc and 200 mL semi-saturated KHSO<sub>4</sub> solution, and the product precipitated out. This product was vacuum-filtered and dried.

Yield: 2.50 g (65% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 609

Retention time (HPLC-MS): 3.9 min. (Method A)

20b) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-ethyl ester

A solution of 250 mg (10.42 mmol) LiOH in 10 mL water was added to a solution of 2.50 g (4.11 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 20 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 2 h at RT. The organic solvent was removed under vacuum, the aqueous residue was acidified with 2 M HCl and mixed with EtOAc/DCM (2:1). The resulting precipitate was filtered off and dried.

Yield: 1.84 g (75% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 595

Retention time (HPLC-MS): 3.6 min. (Method A)

20c) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-ethyl ester

A suspension of 1.80 g (3.03 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-ethyl ester and 300 mg 10% Pd/C in 30 mL THF and 30 mL MeOH was hydrogenated at 3000 hPa hydrogen pressure and RT for 48 h. The catalyst was filtered off, the filtrate was concentrated, and the residue was purified

via HPLC; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

Yield: 0.25 g (16% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 505$

Retention time (HPLC-MS): 2.6 min. (Method A)

5

20d) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

A solution of 100 mg (0.15 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroimidazo[4,5-c]quinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-ethyl ester, 53 mg (0.16 mmol) TBTU, and 26  $\mu$ L (0.19 mmol) triethylamine in 1 mL DMF was stirred at RT for 15 min. Then 28 mg (0.16 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine was added and the reaction solution was stirred for 2 h. The reaction solution was purified via HPLC without further processing; the fractions containing the product were combined and lyophilized.

10

Yield: 42 mg (43% of theoretical)

15

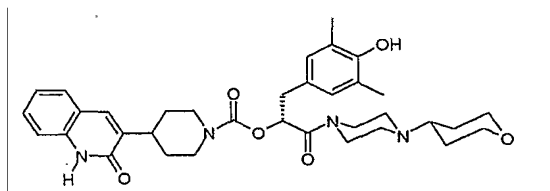
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 657$

Retention time (HPLC-MS): 2.9 min. (Method C)

#### Example 21

20

4-(2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



25

21a) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyoxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere at 60°C bath temperature 0.91 g (4.38 mmol) chloroformic acid-4-nitrophenyl ester in 10 mL THF was added within 10 min. to 20 mL pyridine, the mixture

was stirred for 10 min., then 1.38 g (4.38 mmol) (*R*)-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropinoic acid methyl ester in 40 mL pyridine was added, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 60°C. The reaction solution was mixed with 1.00 g (4.38 mmol) 3-piperidine-4-yl-1*H*-quinoline-2-one and stirred for 4 h at 100°C. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified via HPLC. The fractions containing the product were combined and concentrated under vacuum, the residue was adjusted to an alkaline state with 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, the precipitate was removed by vacuum filtration, washed with 20 mL water, and dried at 50°C.

Yield: 0.62 g (25% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 569

Retention time (HPLC-MS): 5.1 min. (Method A)

21b) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

A solution of 38 mg (1.60 mmol) LiOH in 50 mL water was added to a solution of 600 mg (1.06 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 30 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at RT. The organic solvent was removed under vacuum, the aqueous residue was diluted with 50 mL water and acidified with 1 M HCl. The resulting precipitate was filtered off, washed with 10 mL water, and dried at 50°C in a vacuum dryer.

Yield: 600 mg (100% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 555

Retention time (HPLC-MS): 4.3 min. (Method A)

21c) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

A suspension of 600 mg (1.08 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester and 250 mg 10% Pd/C in 50 mL isopropanol was hydrogenated at 50°C and 3447 hPa hydrogen pressure for 2 h. The catalyst was removed by vacuum filtration, the filtrate was concentrated under vacuum, the residue was ground with 50 mL diethyl ether, vacuum-filtered, washed with 20 mL diethyl ether, and dried at 50°C.

Yield: 430 mg (86% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 465$

Retention time (HPLC-MS): 3.4 min. (Method A)

21d) 4-(2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 8I from 80.0 mg (0.17 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester and 29.2 mg (0.17 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine, whereby the reaction mixture was stirred overnight at RT.

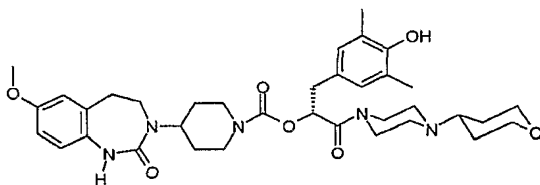
Yield: 52 mg (49% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 617$

Retention time (HPLC-MS): 3.0 min. (Method A)

Example 22

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



22 a) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 21a from 1.41 g (3.63 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropinoic acid methyl ester, 0.75 g (3.63 mmol) chloroformic acid-4-nitrophenyl ester and 1.00 g (3.63 mmol) 7-methoxy-3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one.

Yield: 0.65 g (29% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 616$

Retention time (HPLC-MS): 5.1 min. (Method A)

22b) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 21b from 0.65 g (1.06 mmol) 4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester and 38.4 mg (1.60 mmol) LiOH.

Yield: 0.64 g (100% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 602$

Retention time (HPLC-MS): 4.5 min. (Method A)

22c) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 21c from 0.64 g (1.06 mmol) 4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester and 100 mg 10% Pd/C.

Yield: 0.50 g (92% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 512$

Retention time (HPLC-MS): 3.5 min. (Method A)

22d) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 8I from 80.0 mg (0.17 mmol) 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester and 29.0 mg (0.17 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine, whereby the reaction mixture was stirred overnight at RT.

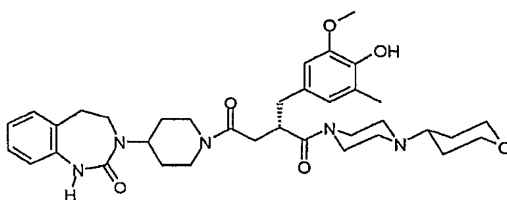
Yield: 78 mg (75% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 664$

Retention time (HPLC-MS): 2.9 min. (Method A)

Example 23

(S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione



23a) 2-[1-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 12b from 9.80 g (38.2 mmol) 4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzaldehyde (Example 9c) and 45.0 g (115 mmol) 2-(triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanylidene)-succinic acid-1-methyl ester.

Yield: 13.6 g (96% of theoretical)

Retention time (HPLC-MS): 12.5 min. (Method D)

23b) (S)-2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 12c from 6.15 g (16.6 mmol) 2-[1-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylphenyl)-meth-(Z)-ylidene]-succinic acid-1-methyl ester, whereby 82 mg (0.17 mmol) bis-(1,5-cyclooctadiene)dirhodium(I)dichloride was used as a catalyst and 92 mg (0.17 mmol) (2S,4S)-4-diphenylphosphanyl-2-[(diphenylphosphanyl)-methyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid-*tert*-butyl ester was used as a ligand.

Yield: 5.8 g (94% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 373

Retention time (HPLC-MS): 12.1 min. (Method D)

23c) (S)-2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 12d from 5.80 g (15.6 mmol) (S)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-succinic acid-1-methyl ester and 4.20 g (17.13 mmol) 3-piperidine-4-yl-,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one, whereby 3.43 g (17.9 mmol) (3-dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimide and 2.38 g (19.5 mmol) 4-dimethylaminopyridine were used for the coupling, and 130 mL acetonitrile and 50 mL THF were used as solvents.

Yield: 7.8 g (84% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 600

Retention time (HPLC-MS): 13.2 min. (Method D)

23d) (S)-2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7g from 7.83 g (13.1 mmol) (S)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid methyl ester and 1.25 g (52.2 mmol) LiOH.

Yield: 7.6 g (99% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 586$

Retention time (HPLC-MS): 11.7 min. (Method D)

23e) (S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid

A suspension of 7.60 g (12.98 mmol) (S)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid and 0.76 g 10% Pd/C in 2 mL triethylamine and 150 mL MeOH was hydrogenated at RT and 2620 hPa hydrogen pressure for 16 h. To complete the reaction an additional 0.38 g 10% Pd/C was added, and the mixture was hydrogenated for 3 h at RT. The catalyst was filtered off over Celite, and the filtrate was concentrated under vacuum. The product was reacted further without purification.

Yield: 7.2 g (81% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 496$

Retention time (HPLC-MS): 7.7 min. (Method D)

23f) (S)-2-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-1-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-butane-1,4-dione

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7i from 100 mg (0.20 mmol) (S)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-yl]-butanoic acid and 58.9 mg (0.24 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine (used as bis-hydrochloride salt), whereby 84.4 mg (0.22 mmol) HATU was used as a coupling reagent and 111  $\mu$ L (0.65 mmol) ethyldiisopropylamine was used as a base.

Yield: 91 mg (56% of theoretical)

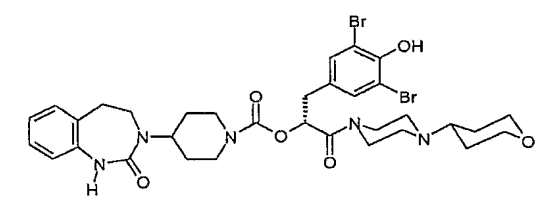
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 648$

$R_f = 0.70$  (silica gel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:2)



Example 24

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



5

24a) (Z,E)-3-(4-Acetoxy-3,5-dibromophenyl)-2-acetylaminopropionic acid

Prepared in a manner analogous to that used in Example 9d from 30.0 g (107 mmol) 3,5-dibromo-4-hydroxybenzaldehyde, and 18.8 g (161 mmol) *N*-acetylglycine. After the reaction mixture had

10

Yield: 35.7 g (79% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 420/422/424$  (2 Br)

$R_f = 0.20$  (silica gel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

15

24b) 3-(3,5-Dibromo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopropionic acid

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7c from 35.7 g (84.8 mmol) (Z,E)-3-(4-acetoxy-3,5-dibromophenyl)-2-acetylaminopropionic acid and 325 mL 4 M HCl, whereby 290 mL NMP was used as a solvent.

Yield: 20.5 g (72% of theoretical)

20

ESI-MS:  $(M-H)^- = 335/337/339$  (2 Br)

$R_f = 0.35$  (silica gel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

24c) (R)-3-(3,5-Dibromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropionic acid

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7d from 14.5 g (42.9 mmol) 3-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopropionic acid and 30.9 g (96.3 mmol) (1*R*)-B-chlorodiisopinocampheylborane.

25

Yield: 12.7 g (87% of theoretical)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 337/339/341$  (2 Br)

$R_f = 0.4$  (silica gel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

30

Retention time (HPLC-MS): 6.4 min. (Method G)

24d) (R)-3-(3,5-Dibromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropinoic acid methyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7e from 14.0 g (34.8 mmol) (R)-3-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropinoic acid, whereby methanolic HCl (6 M) was used.

Yield: 7.0 g (57% of theoretical)

5 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 351/353/355 (2 Br)

Retention time (HPLC-MS): 9.8 min. (Method G)

24e) (R)-3-[3,5-Dibromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxypropinoic acid methyl ester

10 Under a nitrogen atmosphere 11.1 g (76.6 mmol) 40% KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added to a solution of 6.78 g (19.2 mmol) (R)-3-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropinoic acid methyl ester in 100 mL acetonitrile, and the resulting suspension was stirred for several minutes at RT. Then a solution of 4.07 mL (23.0 mmol) (2-chloromethoxyethyl)-trimethylsilan in 20 mL acetonitrile was added, and the reaction mixture was stirred for 20 h at RT. The mixture was filtered over Celite, the solvent  
15 was concentrated under vacuum, and the residue was purified chromatographically (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 7:3).

Yield: 5.49 g (59% of theoretical)

R<sub>f</sub> = 0.45 (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 1:1)

20 24f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-[3,5-dibromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7f from 4.63 g (9.56 mmol) (R)-3-[3,5-dibromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxypropinoic acid methyl ester and 2.35 g (9.56 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one, whereby 1.23 g  
25 (10.04 mmol) 4-dimethylaminopyridine was used as a base, and acetonitrile was used as a solvent.

Yield: 4.35 g (69% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 754/756/758 (2 Br)

Retention time (HPLC): 29.2 min. (Method G)

30

24 g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Under a nitrogen atmosphere 5.46 mL methanolic H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 M) was added to a solution of 4.30 g (5.69 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-[3,5-dibromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethyl ester in 40 mL THF and 40 mL MeOH, and the reaction solution was stirred for 6 h at RT. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was reacted further without purification.

Yield: Quantitative  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 624/626/628 (2 Br)  
Retention time (HPLC): 17.3 min. (Method G)

24h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-carboxy-2-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-ethyl ester

A solution of 0.51 g (21.3 mmol) LiOH was added to a solution of 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-2-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester (crude product from Example 24g) in 80 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 3 h at RT. The THF was drawn off under vacuum, the aqueous phase was washed with EtOAc, acidified with 10% HCl, and the aqueous phase was extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The combined organic phases were concentrated under vacuum, suspended in diethyl ether, and filtered; the residue was dried and then purified chromatographically (silica gel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1).

Yield: 3.5 g (100% of theoretical)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 610/612/614 (2 Br)  
Retention time (HPLC): 14.1 min. (Method G)

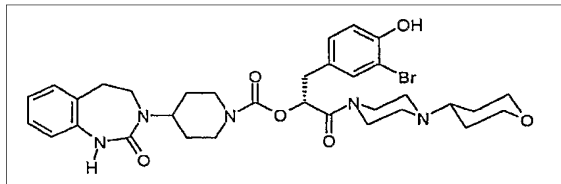
24i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 8I from 100 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-carboxy-2-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-ethyl ester and 30.6 mg (0.18 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine, whereby the reaction mixture was stirred overnight at RT.

Yield: 72 mg (58% of theoretical)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 762/764/766 (2 Br)  
Retention time (HPLC-MS): 3.0 min. (Method A)

Example 25

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(*R*)-1-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester



5      25a) (*Z,E*)-3-(4-Acetoxy-3-bromophenyl)-2-acetylaminopropionic acid

Prepared in a manner analogous to that used in Example 9d from 75.0 g (366 mmol) 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde and 64.2 g (548 mmol) *N*-acetylglycine. After the reaction mixture had cooled, the product precipitated out and was filtered, washed with water, and dried.

Yield: 69.8 g (56% of theoretical)

10      Retention time (HPLC): 7.6 min. (Method G)

25b) 3-(3-Bromo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopropionic acid

Prepared in a manner analogous to that used in Example 24b from 69.7 g (204 mmol) (*Z,E*)-3-(4-acetoxy-3-bromophenyl)-2-acetylaminopropionic acid and 750 mL 4 M HCl.

15      Yield: 45.8 g (87% of theoretical)

Retention time (HPLC): 7.8 min. (Method G)

25c) (*R*)-3-(3-Bromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropionic acid

20      Prepared in a manner analogous to that used in Example 7d from 45.0 g (174 mmol) 3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopropionic acid and 114.2 g (356 mmol) (*1R*)-*B*-chlorodiisopinocampheylborane.

Yield: 53.7 g (89% of theoretical)

Retention time (HPLC): 4.0 min. (Method G)

25      25d) (*R*)-3-(3-Bromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropionic acid methyl ester

2.5 mL concentrated sulfuric acid was added to a solution of 53.6 g (154 mmol) (*R*)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropionic acid in 250 mL MeOH, and the reaction mixture was stirred for 4 h at RT. The mixture was concentrated under vacuum, the residue was dissolved in 250 mL EtOAc, and the organic phase was washed two times, each with 100 mL of saturated

30

NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated NaCl solution, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the drying agent and the solvent, the residue was reacted further without purification.

Yield: Quantitative

Retention time (HPLC): 6.8 min. (Method G)

5

25e) (R)-3-[3-Bromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxypropinoic acid methyl ester

10

6.7 mL (39.1 mmol) ethyldiisopropylamine was added to a solution of 10.2 g (34.6 mmol) (R)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxypropinoic acid methyl ester in 100 mL DCM, and the reaction mixture was cooled in an ice bath. A solution of 7.9 mL (44.6 mmol) (2-chloromethoxyethyl)-trimethylsilane in 20 mL DCM was then added. The reaction mixture was stirred for 3 h at RT and then, to complete the reaction, mixed with an additional 0.67 mL ethyldiisopropylamine and 0.8 mL (4.5 mmol) (2-chloromethoxyethyl)-trimethylsilane, and stirred for 1.5 h at RT. The reaction mixture was washed with 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and saturated NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and the solvent had been removed, the residue was purified chromatographically (silica gel, Cyc/EtOAc 75:25).

15

Yield: 9.6 g (68% of theoretical)

Retention time (HPLC): 15.1 min. (Method D)

20

25f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-[3-bromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 24f from 4.55 g (11.2 mmol) (R)-3-[3-bromo-4-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxypropinoic acid methyl ester and 2.75 g (11.2 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one.

25

Yield: 5.46 g (72% of theoretical)

Retention time (HPLC): 16.5 min. (Method D)

25g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl ester

30

Prepared in a manner analogous to that used in Example 24g from 5.40 g (7.98 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-(R)-2-[3-bromo-4-(2-

trimethylsilanylethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxycarbonyl-ethyl ester and 7.7 mL (4.2 mmol) methanolic sulfuric acid (0.5 M).

The crude product (5.44 g) was reacted further without purification.

Yield: quantitative

5 Retention time (HPLC): 9.9 min. (Method D)

25h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

10 A solution of 0.84 g (34.1 mmol) LiOH in 20 mL water was added to a solution of 5.44 g of the crude product from Example 25g in 80 mL THF, and the reaction mixture was stirred for 1 h at RT. The organic solvent was removed under vacuum, the aqueous phase was washed with EtOAc, acidified with 10% HCl, and extracted with EtOAc until no further extraction was possible. The combined organic phases were washed with saturated NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the drying agent and solvent were removed, the residue was ground with 90 mL diethyl ether,

15 filtered, and the solid was washed with diethyl ether and dried at 45°C.

Yield: 4.10 g (89% of theoretical)

Retention time (HPLC): 8.2 min. (Method D)

20 25i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 7i from 100 mg (0.19 mmol) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-1-carboxy-ethyl ester and 35.1 mg (0.21 mmol) 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

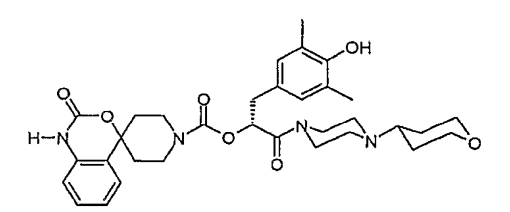
25 Yield: 58 mg (45% of theoretical)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 684/686 (Br)

Retention time (HPLC-MS): 2.4 min. (Method A)

30 Example 26

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-2-oxoethyl ester



26a) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 2g from 2.00 g (6.36 mmol) (R)-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-2-hydroxypropinoic acid methyl ester and 1.63 g (6.40 mmol) 3-piperidine-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one. The hydrolysis of the methyl ether was performed with 310 mg (12.95 mmol) LiOH.

Yield: 1.00 g (29% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+NH_4)^+ = 562$

$R_f = 0.12$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

26b) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-2-oxoethyl ester

Prepared in a manner analogous to that used in Example 8I from 200 mg (0.37 mmol) 1',2'-dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethylphenyl)-1-carboxy-ethyl ester, and 70.0 mg (0.41 mmol) 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine.

Yield: 130 mg (51% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 697$

$R_f = 0.42$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

26c) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-2-oxoethyl ester

A suspension of 120 mg (0.17 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidine-1-carboxylic acid-(R)-1-(4-benzyloxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazine-1-yl]-2-oxoethyl ester and 20 mg 10% Pd/C in 20 mL MeOH was hydrogenated at RT and 3000 hPa hydrogen pressure for 7.5 h. The catalyst was removed by vacuum filtration,

and the filtrate was evaporated. The residue was ground with DIPE, vacuum-filtered, and dried at 50°C.

Yield: 95 mg (91% of theoretical)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 607$

5  $R_f = 0.41$  (silica gel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

The following examples describe the manufacture of pharmaceutical forms of use that contain as the active ingredient any compound of the general formula I:

10 Example I

Capsules for powder inhalation with 1 mg active ingredient

Composition:

15 1 capsule for powder inhalation contains:

Active ingredient 1.0 mg

Lactose 20.0 mg

Hard gelatin capsules 50.0 mg

71.0 mg

20

Manufacturing process:

The active ingredient is ground to the particle size required for inhalants. The ground active ingredient is mixed to a homogeneous state with the lactose. The mixture is filled into hard gelatin capsules.

25

Example II

Inhalation solution for Respimat<sup>®</sup> with 1 mg active ingredient

Composition:

30 1 pump actuation contains:

Active ingredient 1.0 mg

Benzalconium chloride 0.002 mg



Disodium edetate	0.0075	mg
Purified water to make	15.0	µl

Manufacturing process:

5 The active ingredient and benzalconium chloride are dissolved in water and filled into Respimat® cartridges.

Example III

10 Inhalation solution for nebulizer with 1 mg active ingredient

## Composition:

1 vial contains:

Active ingredient	0.1 g
15 Sodium chloride	0.18 g
Benzalconium chloride	0.002 g
Purified water to make	20.0 µl

Manufacturing process:

20 The active ingredient, sodium chloride, and benzalconium chloride are dissolved in water.

Example IV

25 Propellant gas dose-dispensing aerosol with 1 mg active ingredient

## Composition:

1 pump actuation contains:

Active ingredient	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
30 Propellant gas to	50.0 µl

Manufacturing process:

35 The micronized active ingredient is suspended homogeneously in a mixture of lecithin and propellant gas. The suspension is filled into a pressurized container having a dose-dispensing valve.

Example V

Nasal spray with 1 mg active ingredient

5	Composition:	
	Active ingredient	1.0 mg
	Sodium chloride	0.9 mg
	Benzalconium chloride	0.025 mg
	Disodium edetate	0.05 mg
10	Purified water to make	0.1 mL

Manufacturing process:

The active ingredient and the excipients are dissolved in water and filled in to an appropriate container.

15

Example VI

Injection solution with 5 mg active ingredient per mL

20	Composition:	
	Active ingredient	5 mg
	Glucose	250 mg
	Human serum albumin	10 mg
	Glycofurol	250 mg
25	Water for injection purposes to	5 ml

Manufacture:

Dissolve glycofurol and glucose in water for injection purposes (WFI); add human serum albumin; dissolve active ingredient by heating; fill with WFI until the batch volume is reached; fill into ampoules under a nitrogen pad.

30

Example VII

Injection solution with 100 mg active ingredient per 20 mL

Composition:

	Active ingredient	100 mg
5	Monopotassium dihydrogen phosphate = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
	Disodium hydrogen phosphate = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
	Sodium chloride	180 mg
	Human serum albumin	50 mg
	Polysorbate 80	20 mg
10	Water for injection purposes to	20 ml

Manufacture:

Dissolve polysorbate 80, sodium chloride, monopotassium dihydrogen phosphate and disodium hydrogen phosphate in water for injection purposes (WFI); add human serum albumin; dissolve active ingredient by heating; fill with WFI until the batch volume is reached; fill into ampoules.

Example VIII

Lyophilizate with 10 mg active ingredient

Composition:

	Active ingredient	10 mg
	Mannitol	300 mg
	Human serum albumin	20 mg
25	Water for injection purposes to	2 ml

Manufacture:

Dissolve mannitol in water for injection purposes (WFI); add human serum albumin; dissolve active ingredient by heating; fill with WFI until the batch volume is reached; fill into vials; lyophilize.

Solvent for lyophilizate:

Polysorbate 80 = Tween 80	20 mg
---------------------------	-------

Mannitol	200 mg
Water for injection purposes to	10 ml

Manufacture:

5 Dissolve polysorbate 80 and mannitol in water for injection purposes (WFI); fill into ampoules.

Example IX

Tablets with 20 mg active ingredient

10

Composition:

Active ingredient	20 mg
Lactose	120 mg
Cornstarch	40 mg
Magnesium stearate	2 mg
Povidone K 25	18 mg

15

Manufacture:

20 Homogeneously mix the active ingredient, lactose, and cornstarch; granulate with an aqueous solution of povidone; mix with magnesium stearate; press in a tableting press; tablet weight 200 mg.

Example X

25 Tablets with 20 mg active ingredient

Composition:

Active ingredient	20 mg
Cornstarch	80 mg
Silica gel, highly dispersed	5 mg
Magnesium stearate	2.5 mg

30

Manufacture:

Homogeneously mix the active ingredient, cornstarch, and silica gel; mix with magnesium stearate; fill into hard gelatin capsules, size 3, on a capsule filling machine.

#### Example XI

5

Suppository with 50 mg active ingredient

#### Composition:

Active ingredient	50 mg
Hard fat (Adeps solidus) as needed to	1700 mg

10

#### Manufacture:

Melt the hard fat at about 38°C; homogeneously disperse the ground active ingredient in the melted hard fat; after cooling to about 35°C pour into the pre-cooled molds.

15

#### Example XII

Injection solution with 10 mg active ingredient per 1 mL

20

#### Composition:

Active ingredient	10 mg
Mannitol	50 mg
Human serum albumin	10 mg
Water for injection purposes to	1 ml

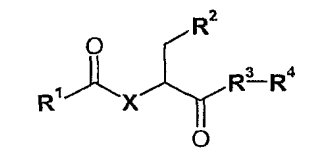
25

#### Manufacture:

Dissolve mannitol in water for injection purposes (WFI); add human serum albumin; dissolve active ingredient by heating; fill with WFI until the batch volume is reached; fill into ampoules under a nitrogen pad.

## PATENT CLAIMS

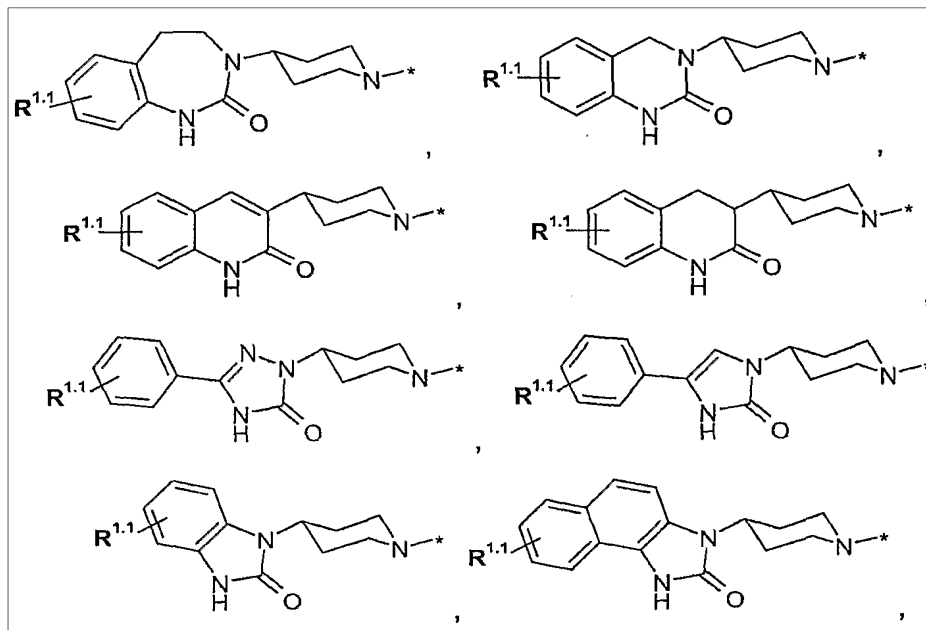
1. CGRP antagonists of the general formula I

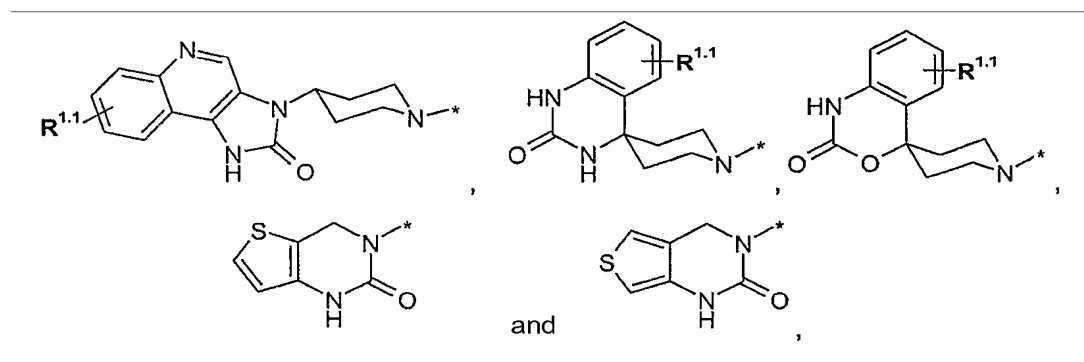


in which

5     **X** represents CH<sub>2</sub>, NH, C<sub>1-3</sub>-alkyl-N, O or S,

**R**<sup>1</sup> means a group selected from

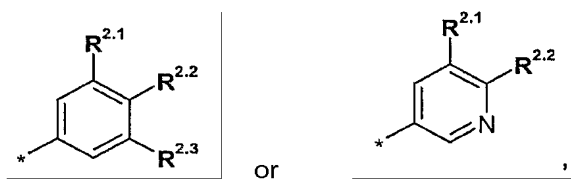




wherein

$R^{1.1}$  represents H, halogen, HO-,  $F_3C$ -, or  $C_{1-6}$ -alkyl-O-,

$R^2$  means a group having the general formulas II



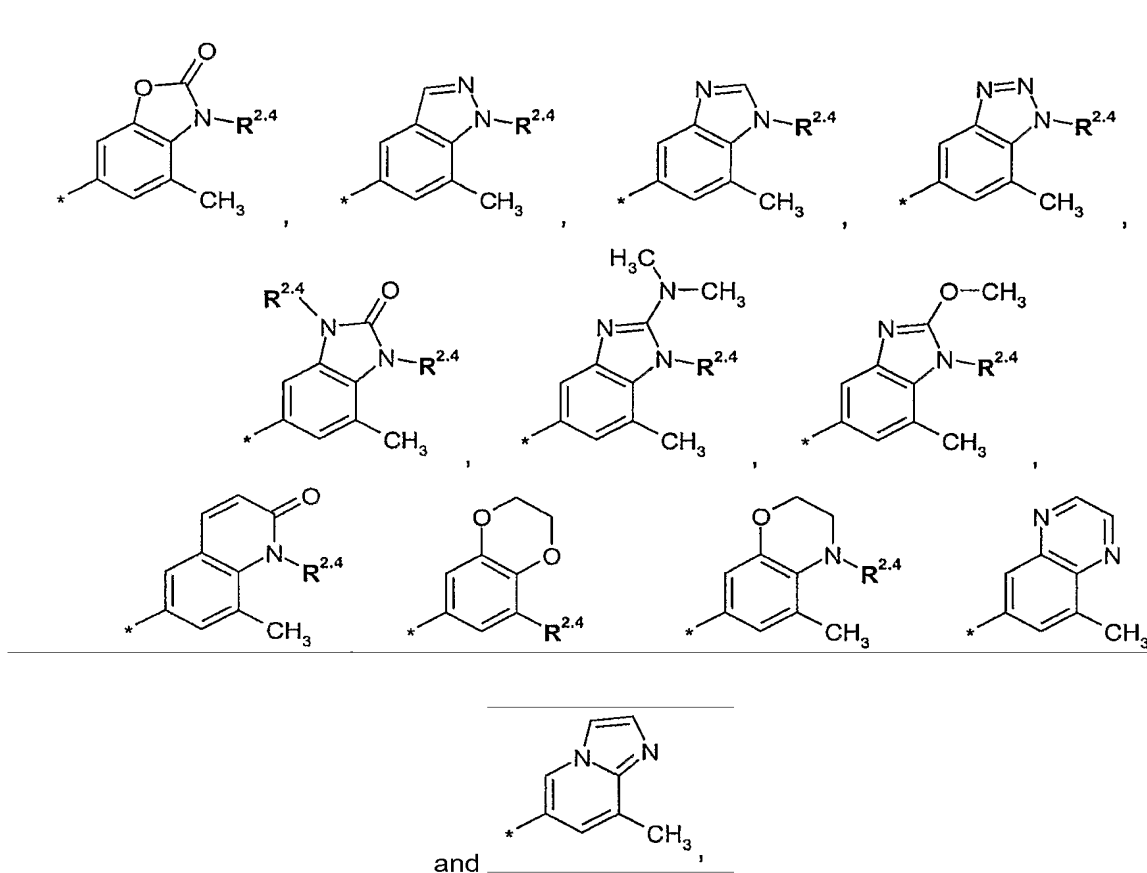
wherein

$R^{2.1}$  represents H, halogen,  $C_{1-3}$ -alkyl-O-,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $F_3C$ -,

$R^{2.2}$  represents H,  $H_2N$ -, HO-,  $H_3C$ -O-,  $H-C(O)-O$ -, or  $C_{1-3}$ -alkyl- $C(O)-O$ -,

$R^{2.3}$  represents H, halogen,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $F_3C$ -, or

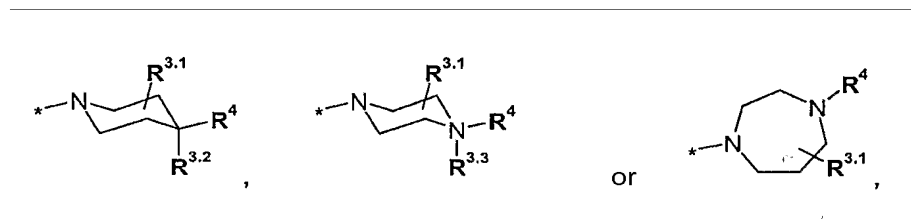
$R^2$  means a group selected from



wherein

$R^{2,4}$  represents H or  $H_3C-$ ,

5  $R^3$  means a group having the general formula III



wherein

$R^{3,1}$  represents H,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $R^{3,1.1}-(O)C-$ ,

$R^{3,1.1}$  represents  $HO-$  or  $C_{1-6}$ -alkyl- $O-$ ,



$R^{3.2}$  represents H or  $C_{1-3}$ -alkyl-, and

$R^{3.3}$  represents a free electron pair or the oxygen atom,

$R^4$  means a 4- to 7-member oxicycloalkyl group, which may optionally be substituted by  $R^{4.1}$ , and

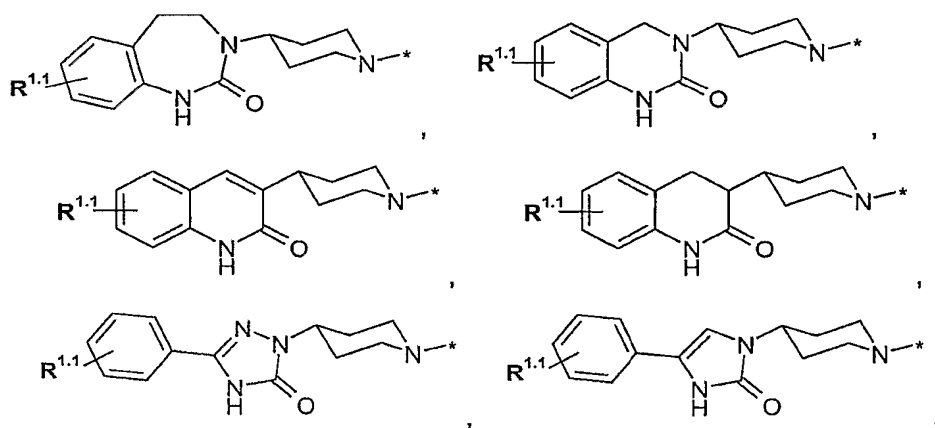
$R^{4.1}$  represents NC-, HO-,  $C_{1-3}$ -alkyl-, or  $C_{1-3}$ -alkyl-,

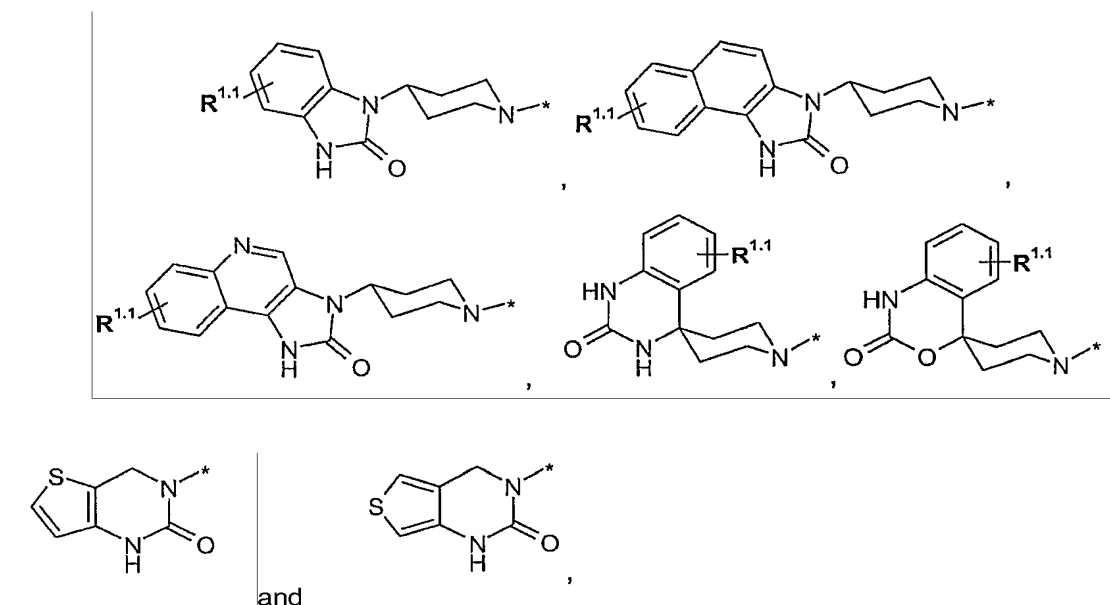
5 the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

2. Compounds of general formula I as recited in claim 1, in which

**X** means  $CH_2$ , NH, or O,

10  $R^1$  means a group selected from

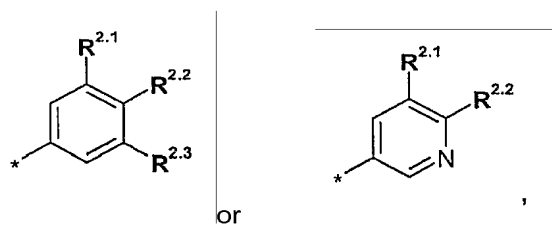




wherein

5  $R^{1.1}$  represents H, Cl, Br, HO-,  $F_3C$ -, or  $H_3C-O$ -,

$R^2$  means a group having the general formulas II



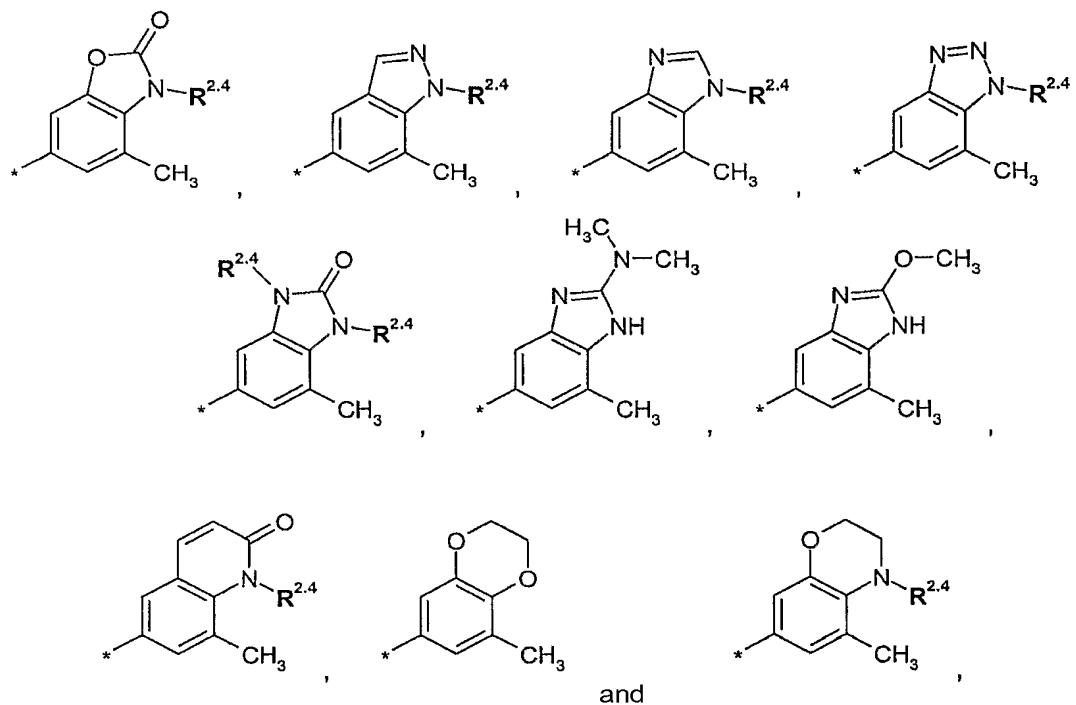
wherein

$R^{2.1}$  represents H, Cl, Br,  $H_3C-O$ -,  $H_3C$ -,  $F_3C$ -, or  $H_3C-H_2C$ -,

10  $R^{2.2}$  represents  $H_2N$ -, HO-,  $H_3C-O$ -,  $H-C(O)-O$ -, or  $H_3C-C(O)-O$ -,

$R^{2.3}$  represents H, Cl, Br,  $H_3C$ -, or  $F_3C$ -, or

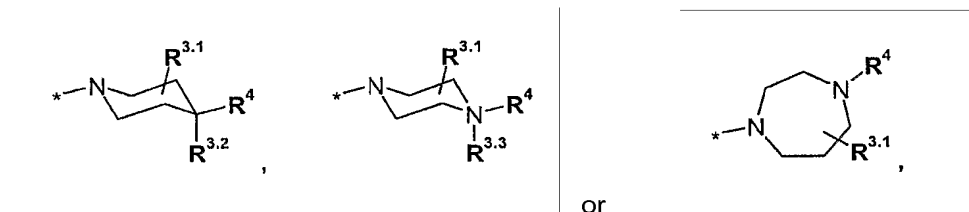
$R^2$  means a group selected from



wherein

$R^{2.4}$  represents H or  $H_3C-$ ,

5  $R^3$  means a group having the general formula III



wherein

$R^{3.1}$  represents H or  $H_3C-$ ,

$R^{3.2}$  represents H or  $H_3C-$ , and

10  $R^{3.3}$  represents a free electron pair or the oxygen atom,

$R^4$  means a 4- to 7-member oxicycloalkyl group, which may optionally be substituted by  $R^{4.1}$ , and

$R^{4.1}$  represents HO- or  $C_{1-3}$ -alkyl-,

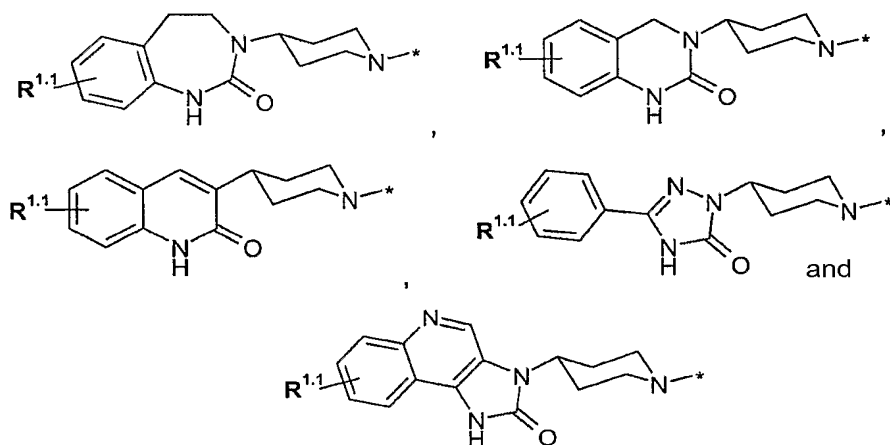
5

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

3. Compounds of general formula I as recited in claim 1, in which

$X$  means  $CH_2$ , NH, or O,

$R^1$  means a group selected from

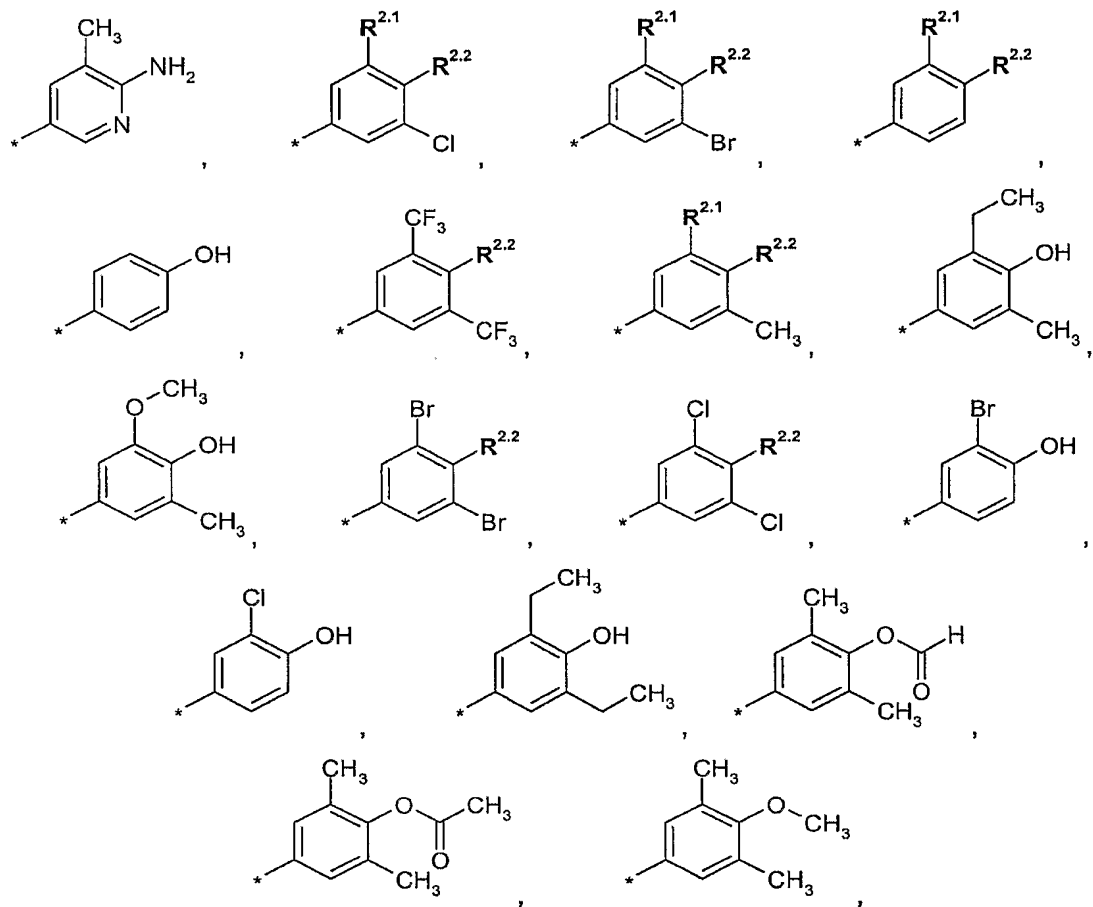


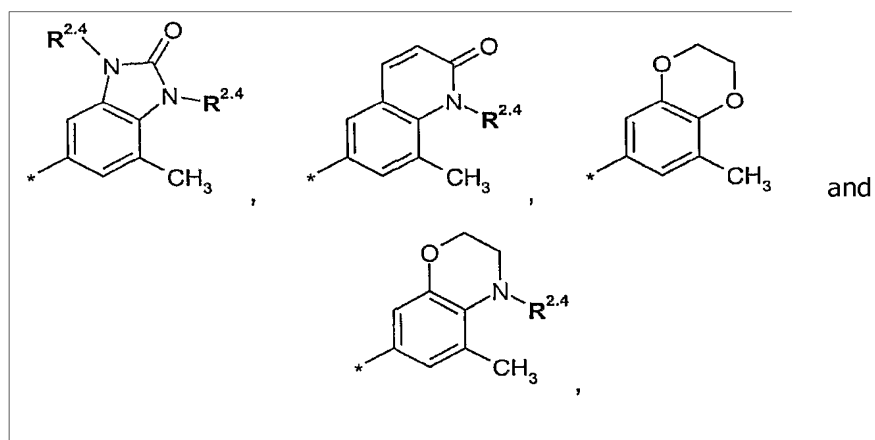
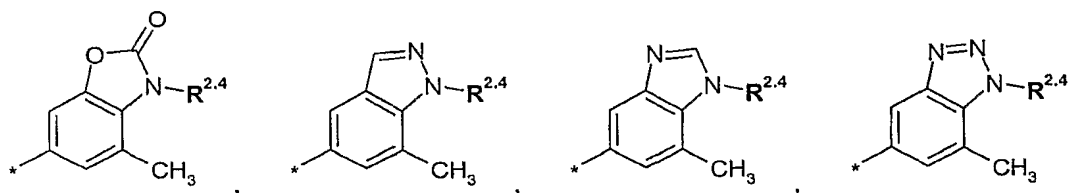
10

wherein

$R^{1.1}$  represents H or  $H_3C-O-$ ,

$R^2$  means a group selected from





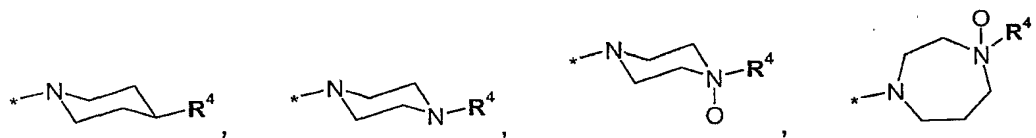
wherein

$R^{2.1}$  represents  $H_3C-$  or  $F_3C-$ ,

5  $R^{2.2}$  represents  $H_2N-$  or  $HO-$ ,

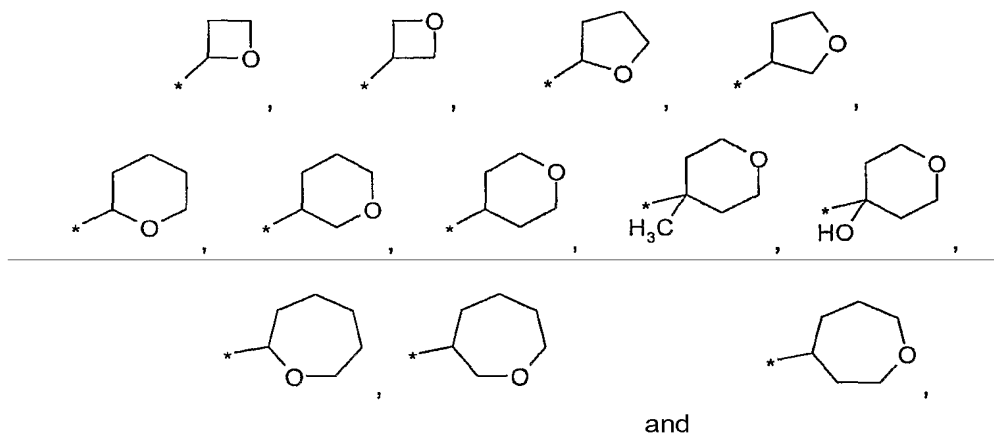
$R^{2.4}$  represents  $H$  or  $H_3C-$ ,

$R^3$  means a group selected from



and

10  $R^4$  means a group selected from

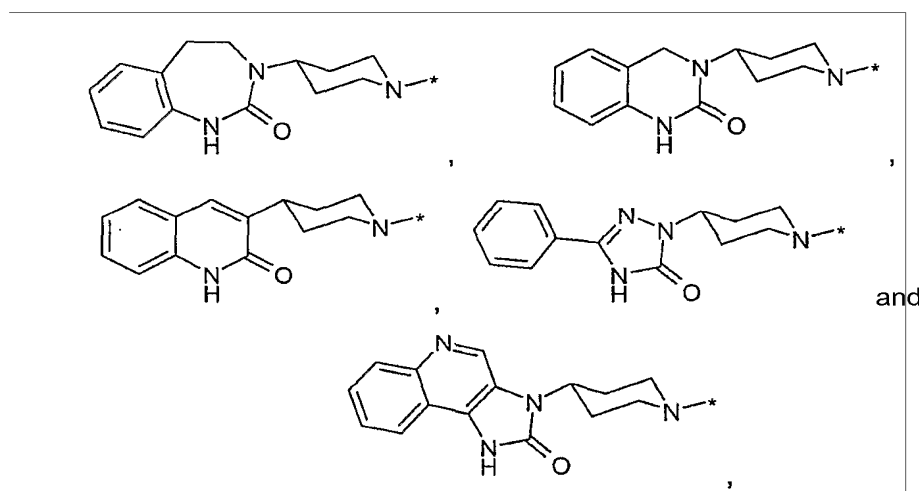


the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

5

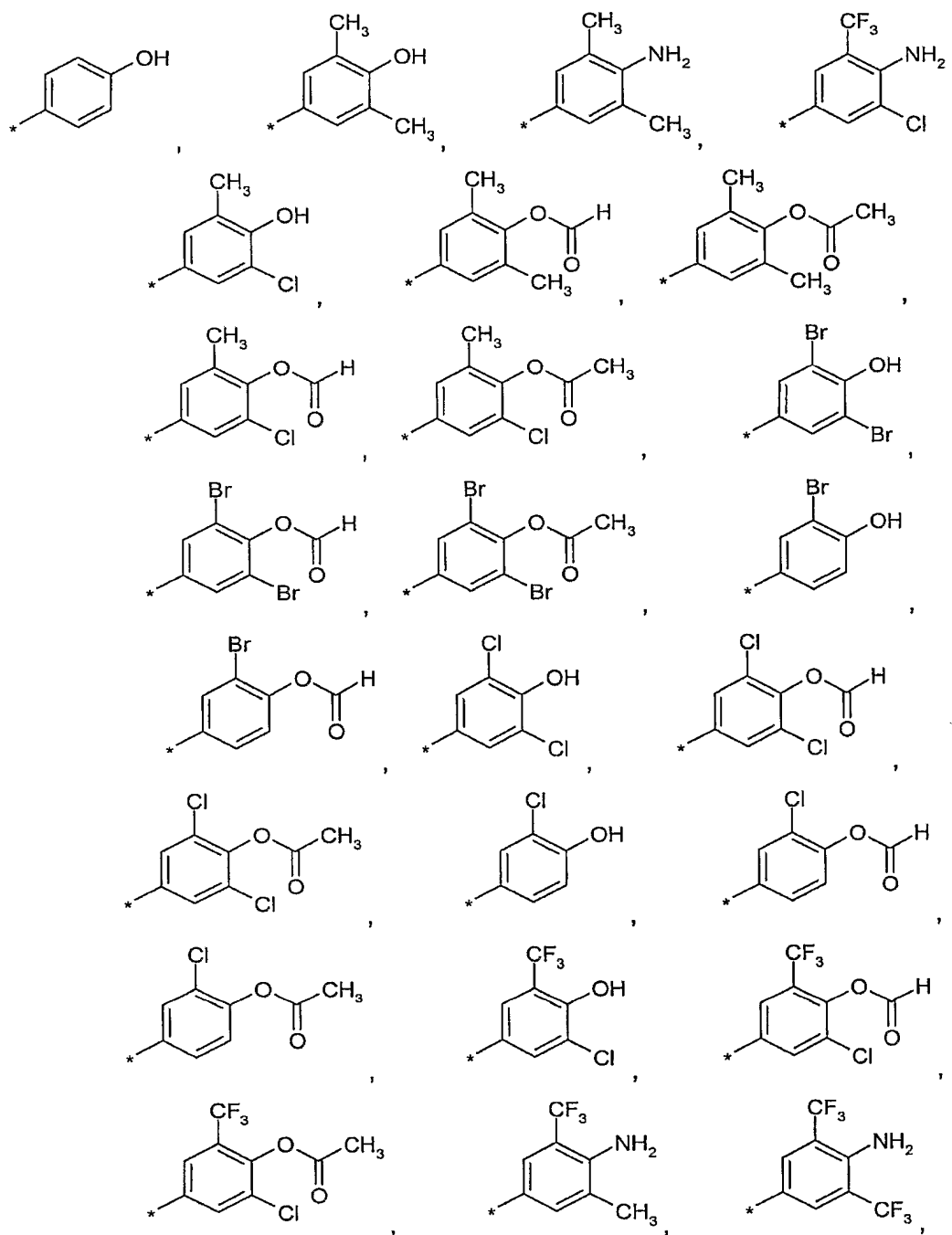
4. Compounds of general formula I as recited in claim 1, in which

$R^1$  means a group selected from

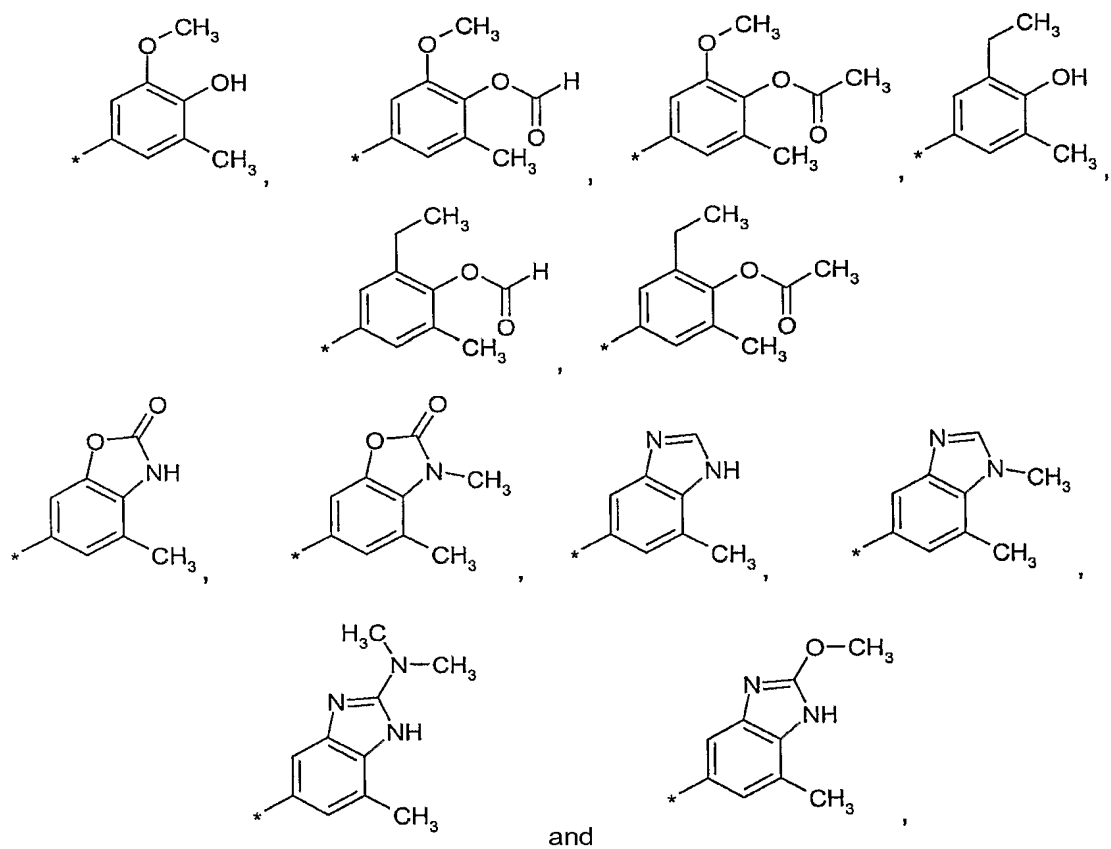


10

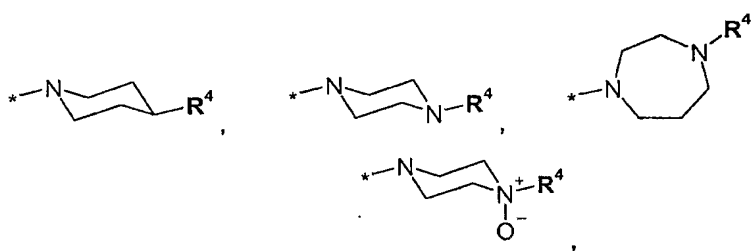
$R^2$  means a group selected from





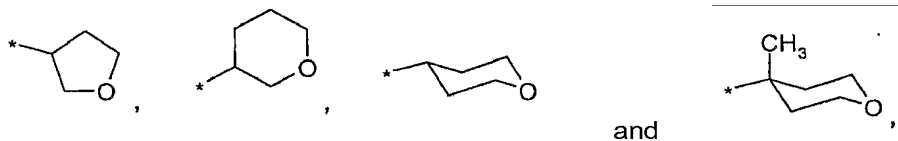


$R^3$  means a group selected from



and

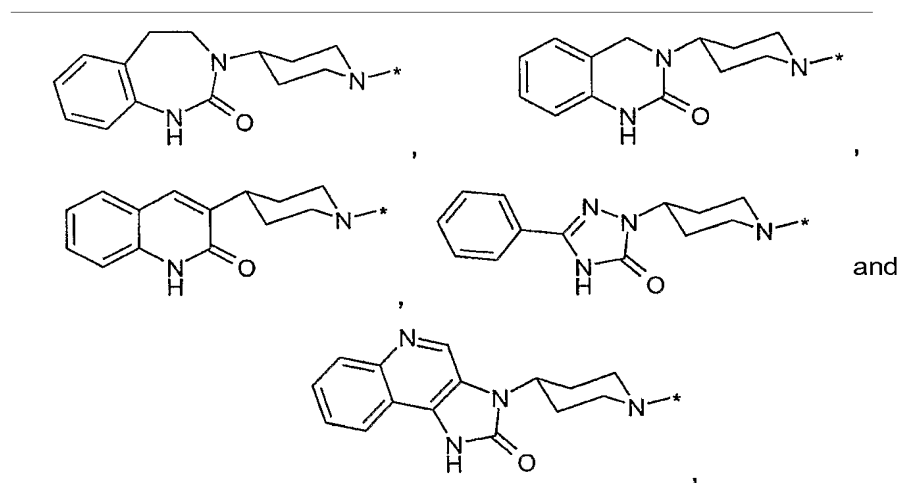
$R^4$  means a group selected from



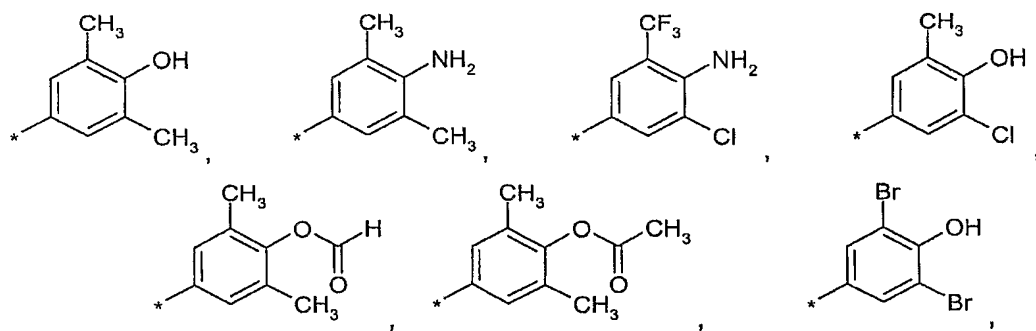
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

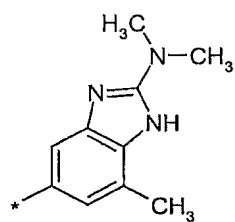
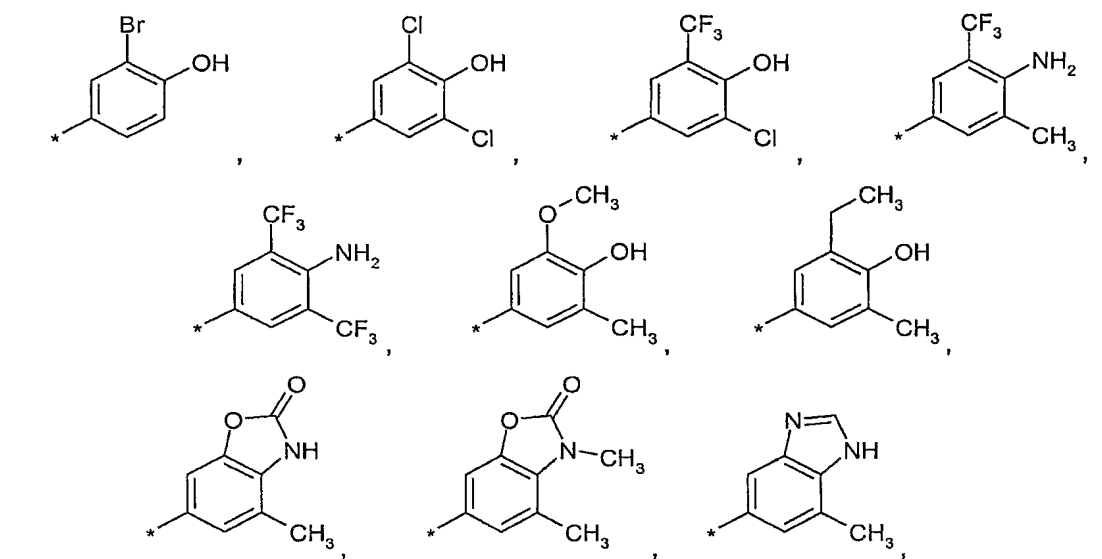
5. Compounds of general formula I as recited in claim 1, in which

5  $R^1$  means a group selected from

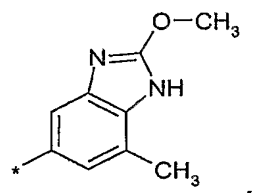


$R^2$  represents a group selected from

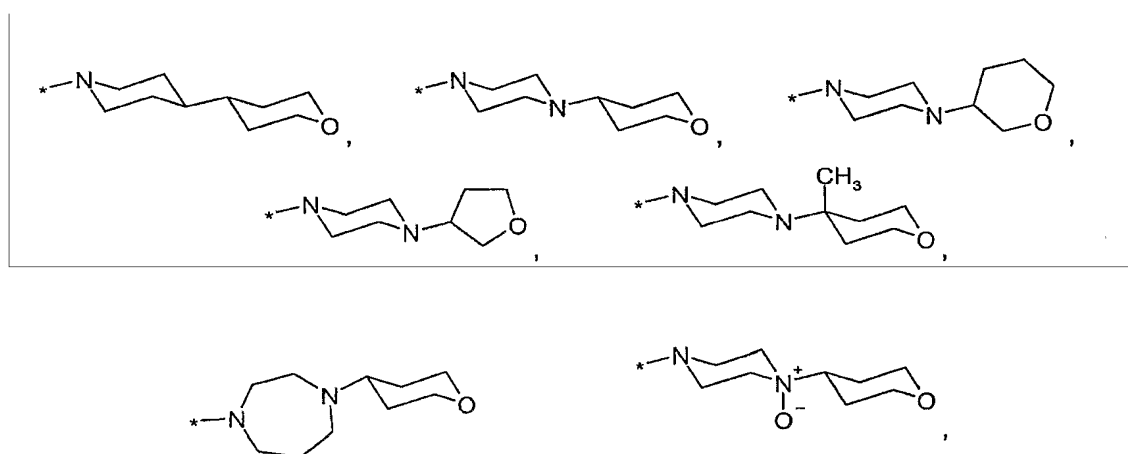




and



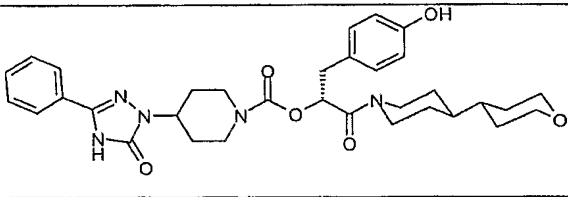
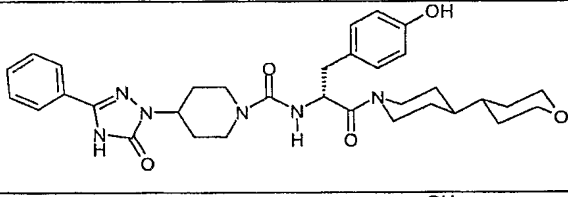
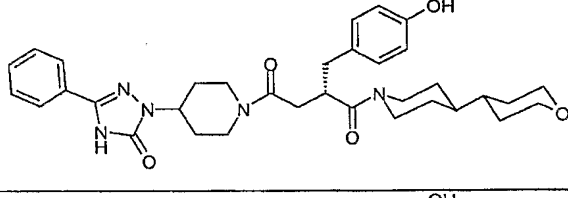
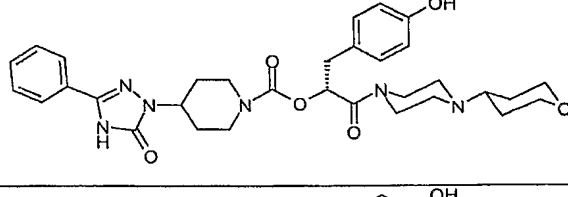
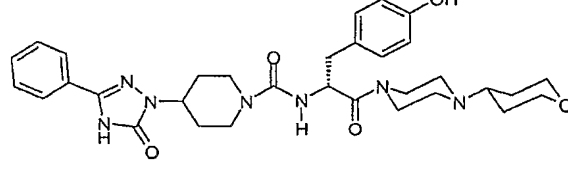
$R^3$ - $R^4$  together mean a group selected from

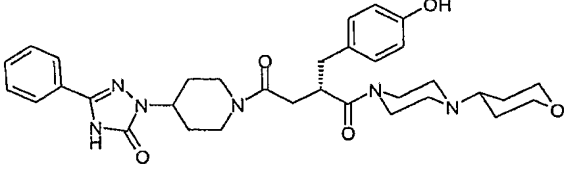
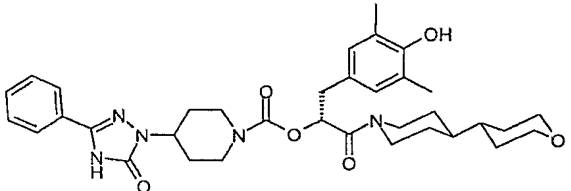
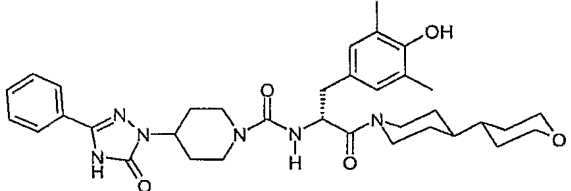
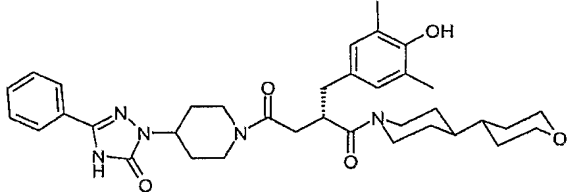
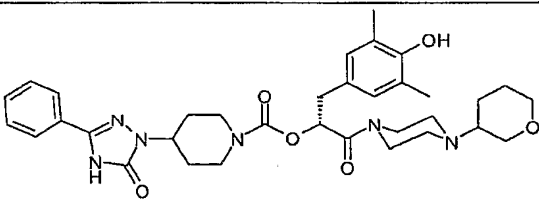
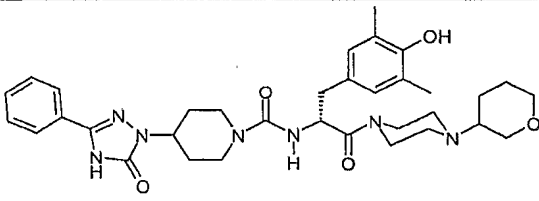


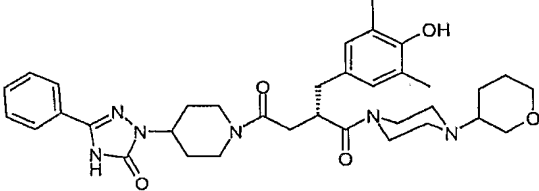
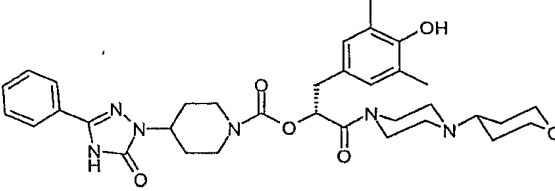
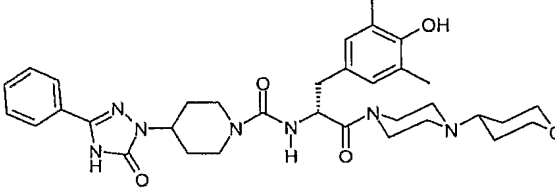
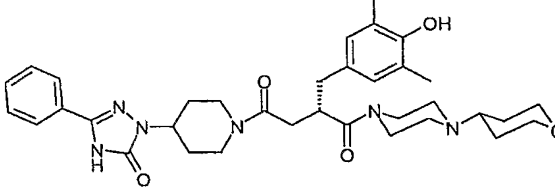
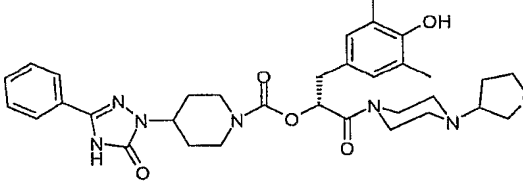
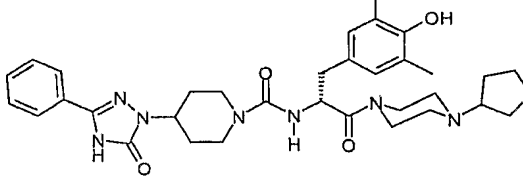
and

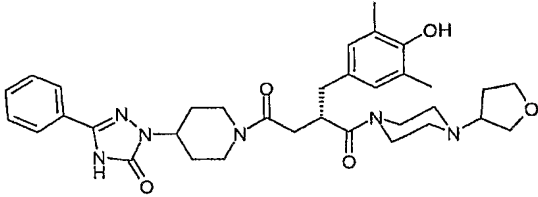
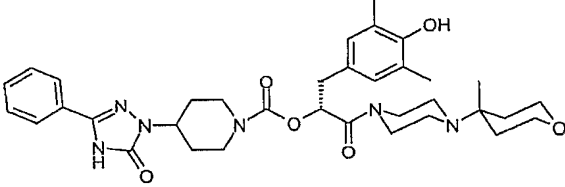
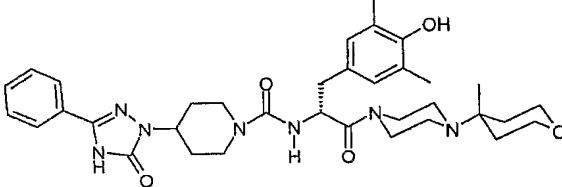
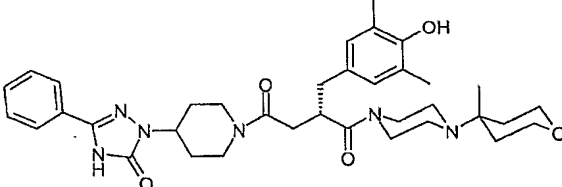
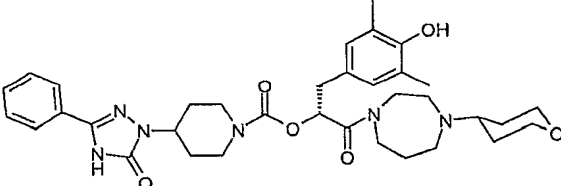
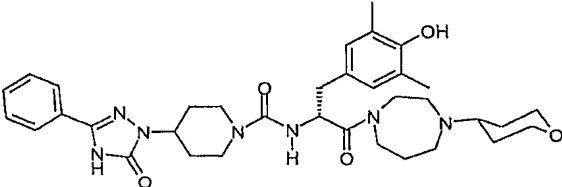
the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

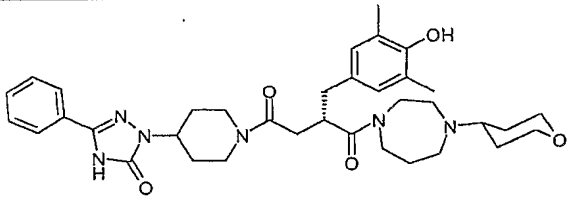
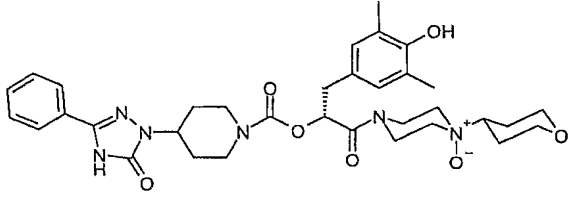
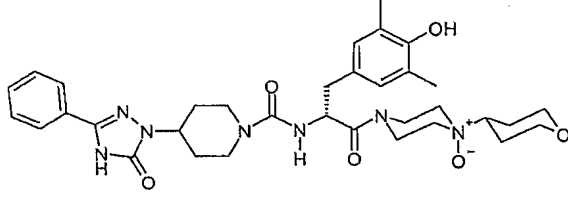
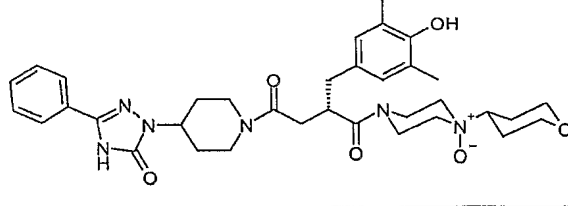
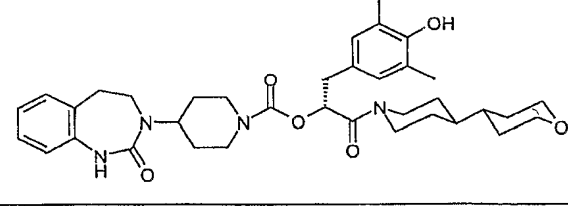
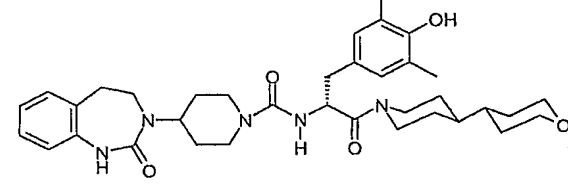
- 5 6. The following compounds of general formula I as recited in claim 1:

NO.	Structure
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

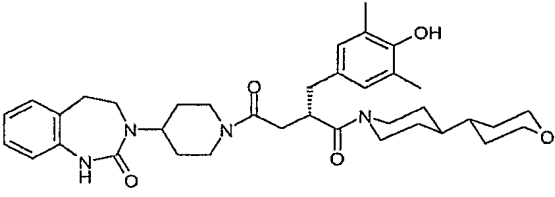
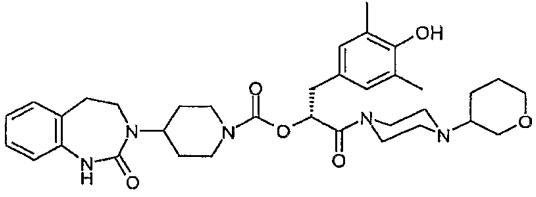
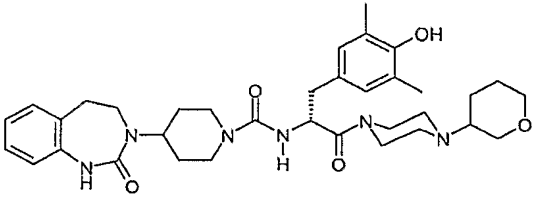
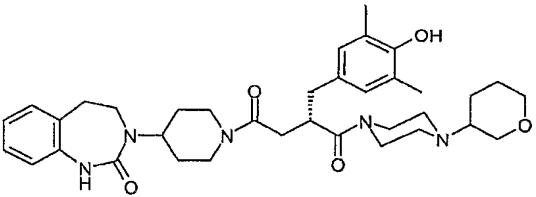
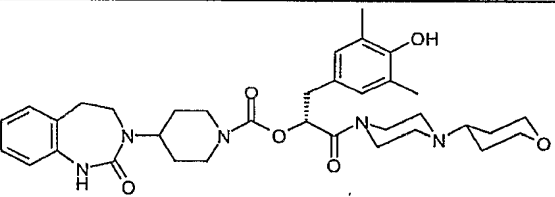
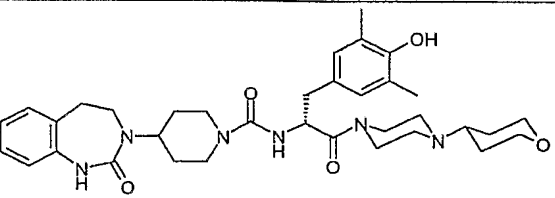
NO.	Structure
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

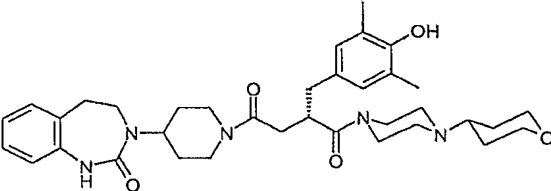
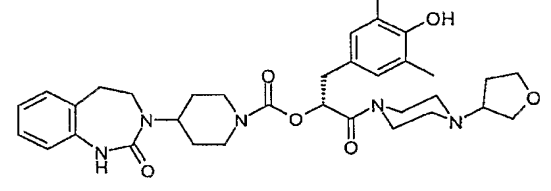
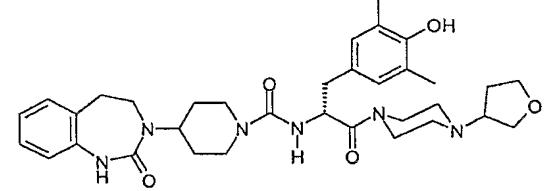
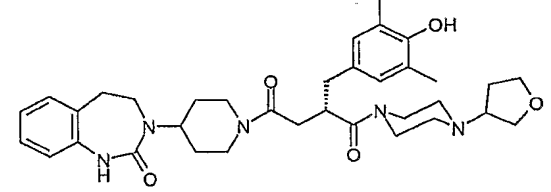
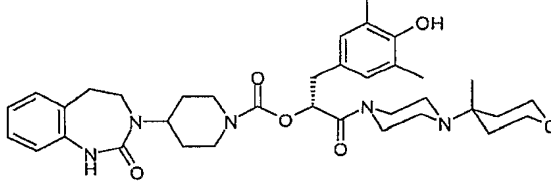
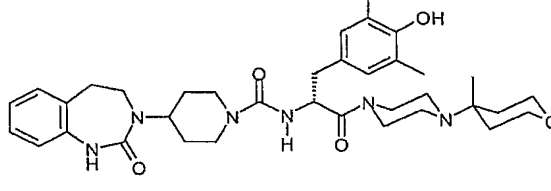
NO.	Structure
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	

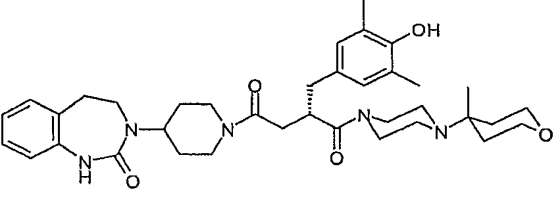
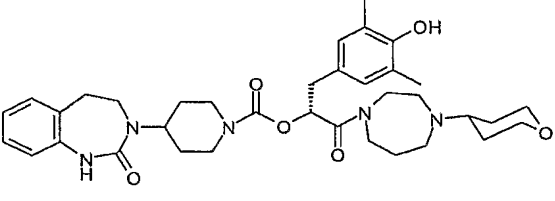
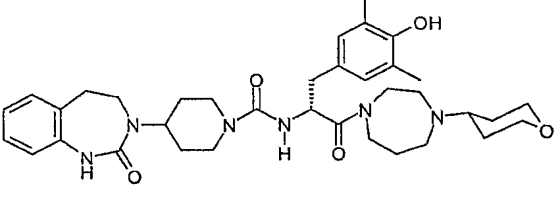
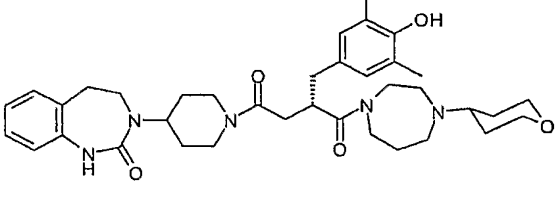
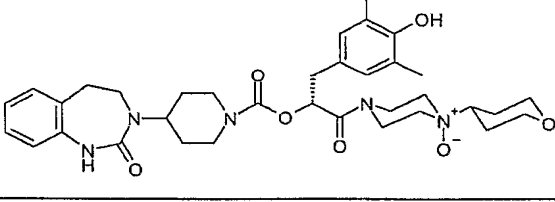
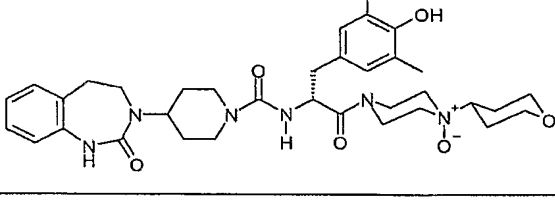
NO.	Structure
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

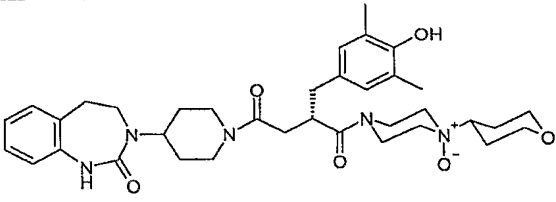
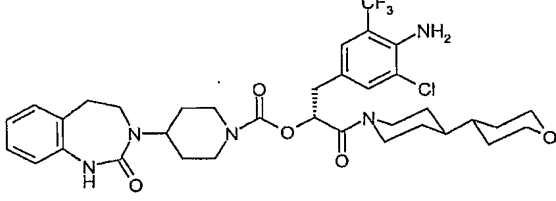
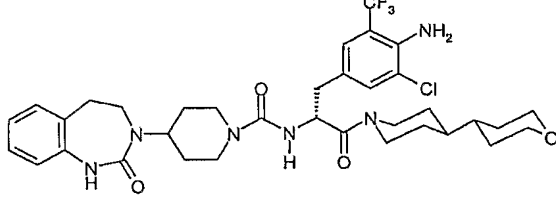
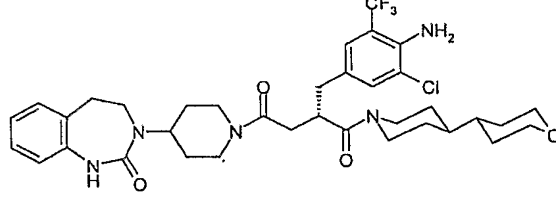
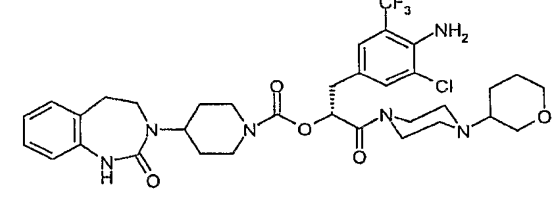
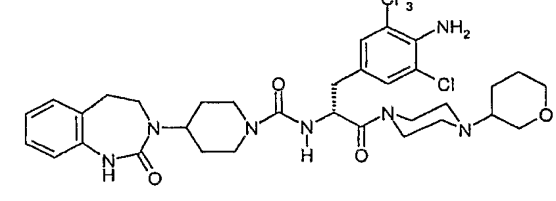
NO.	Structure
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

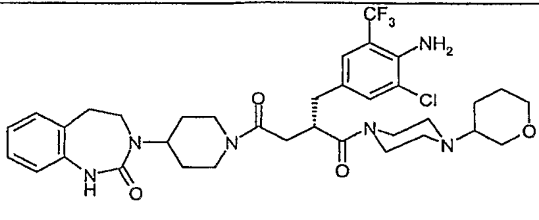
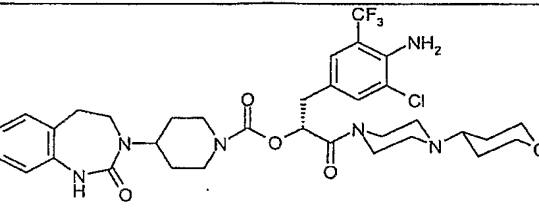
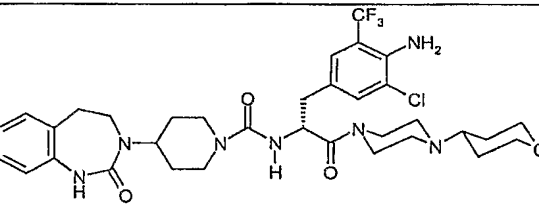
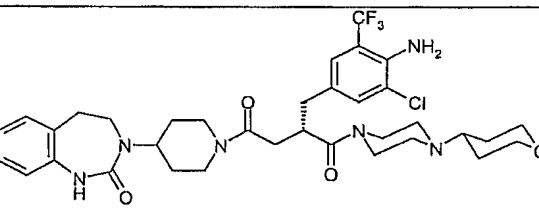
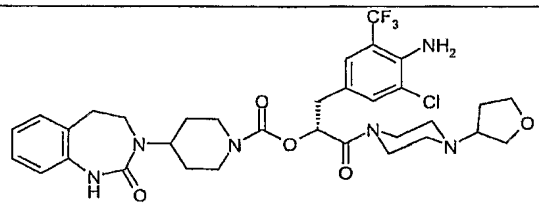
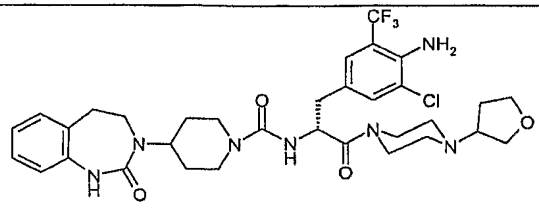


NO.	Structure
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	

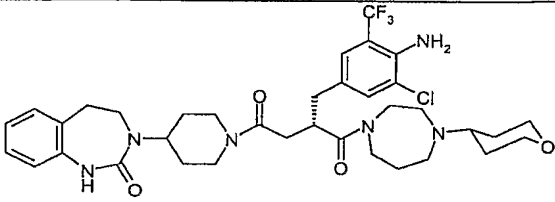
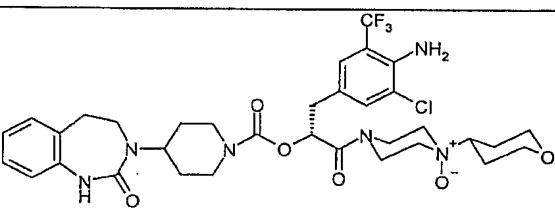
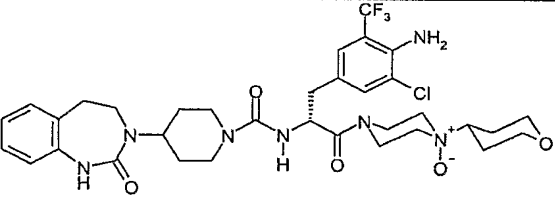
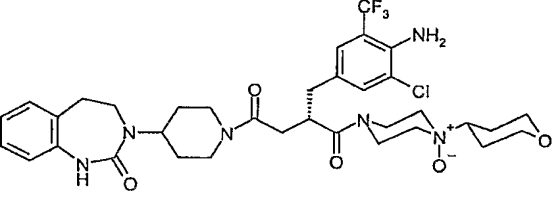
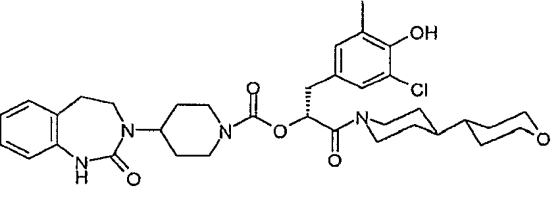
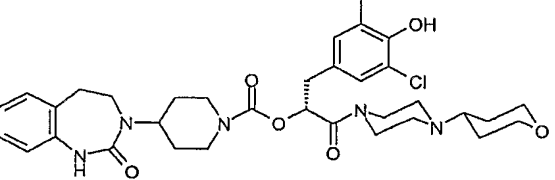
NO.	Structure
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

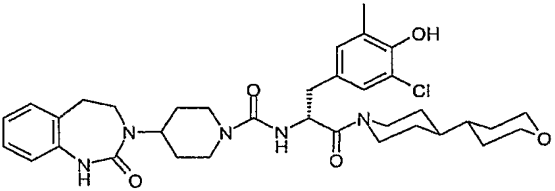
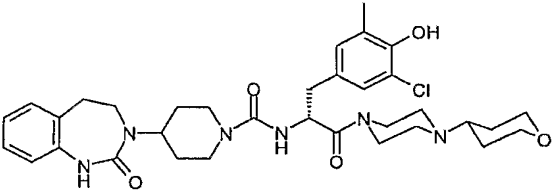
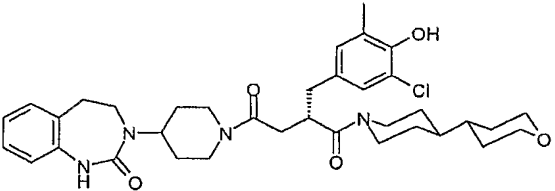
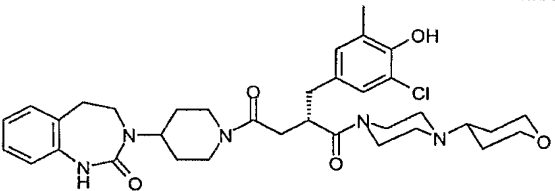
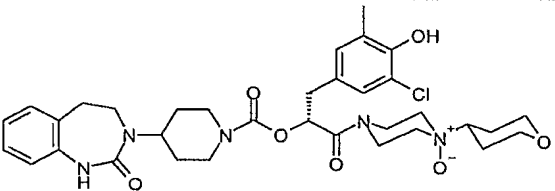
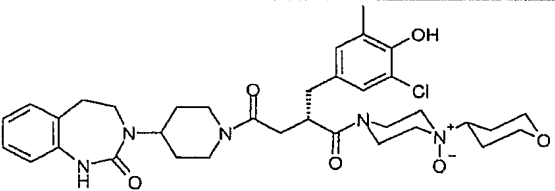
NO.	Structure
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

NO.	Structure
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	

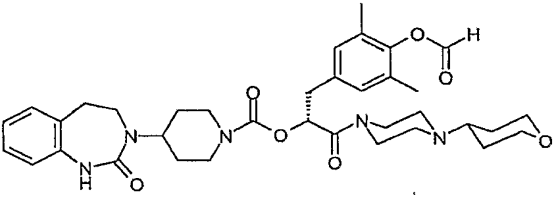
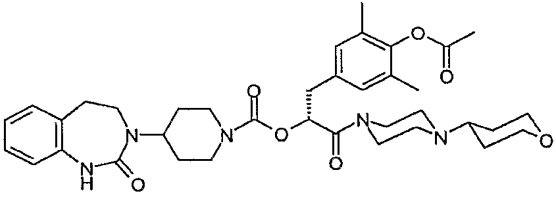
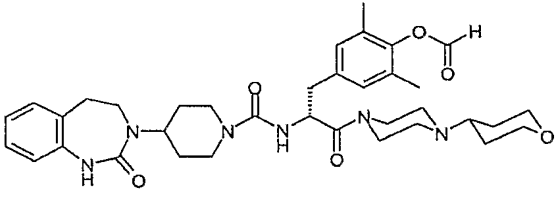
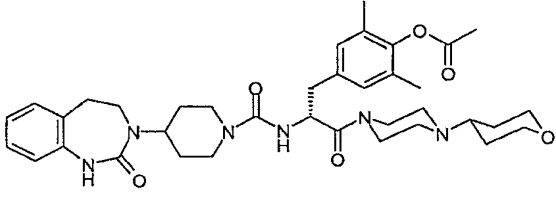
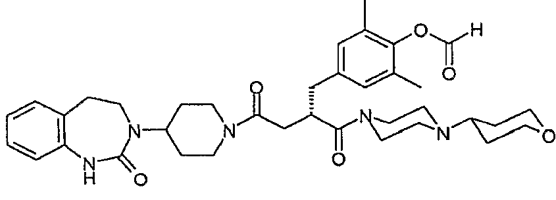
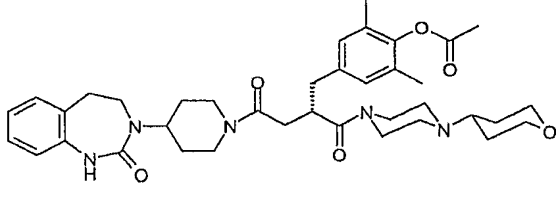
NO.	Structure
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

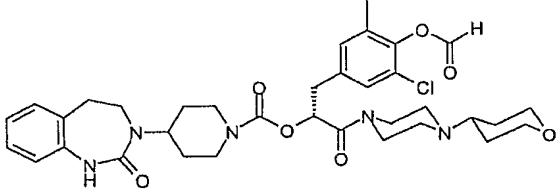
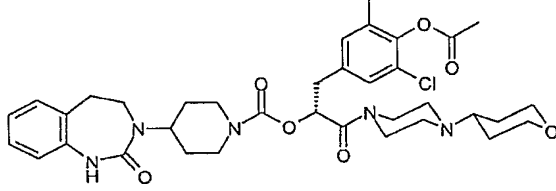
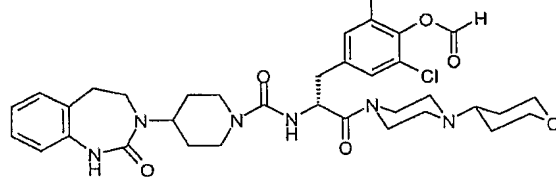
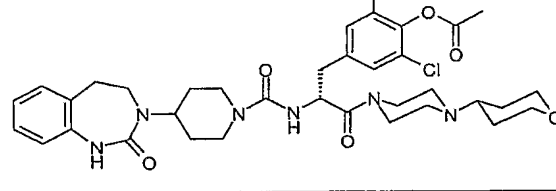
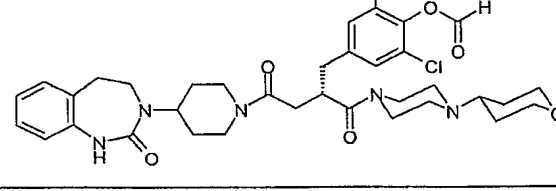
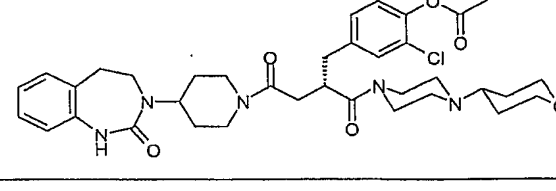
NO.	Structure
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	

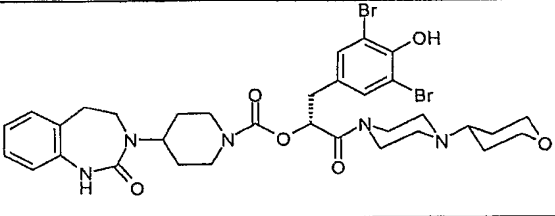
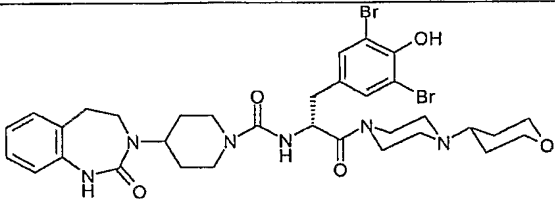
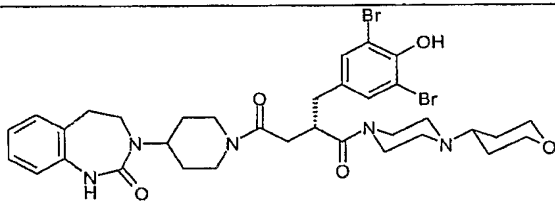
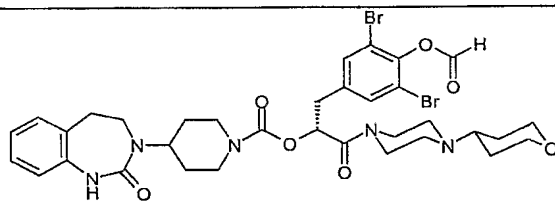
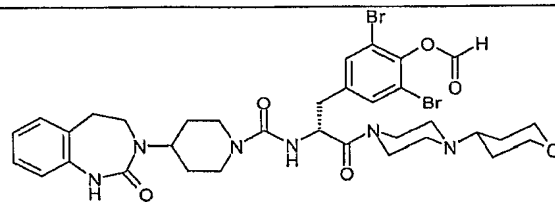
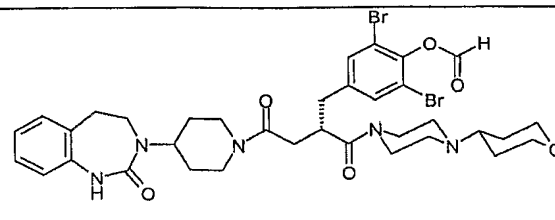
NO.	Structure
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

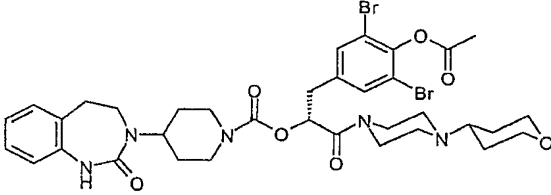
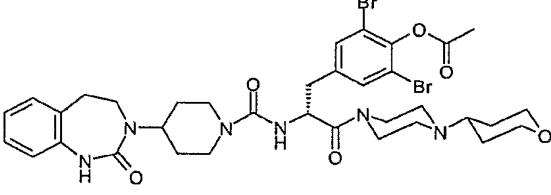
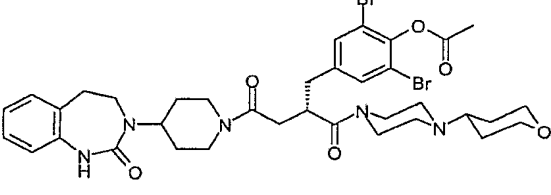
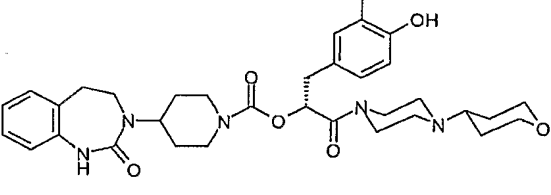
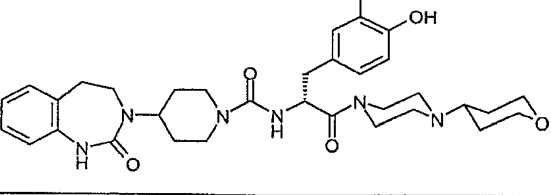
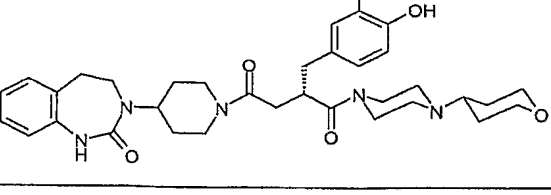
NO.	Structure
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	

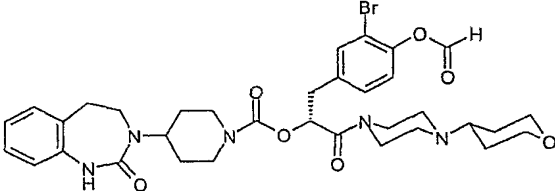
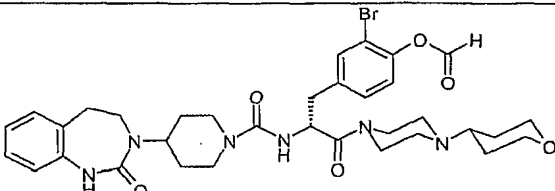
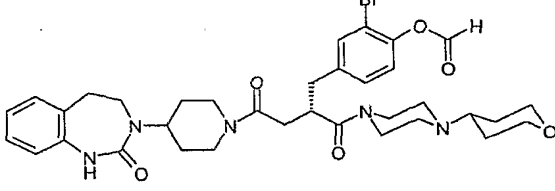
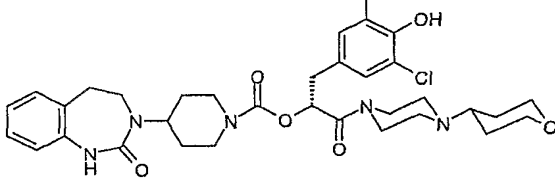
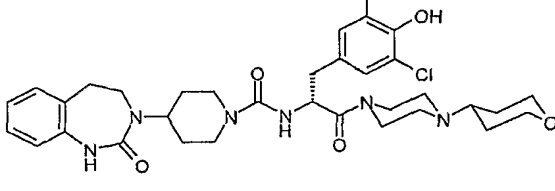
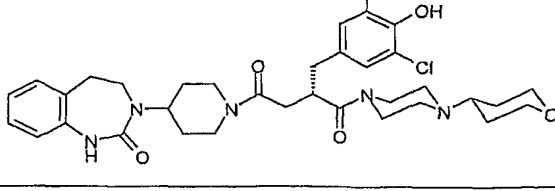


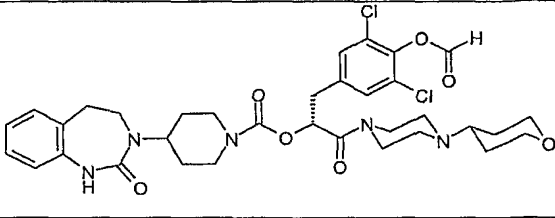
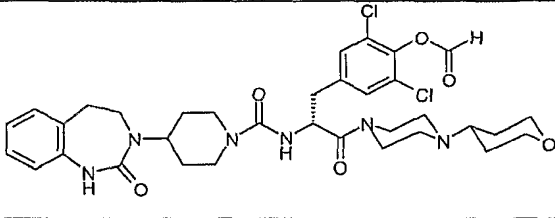
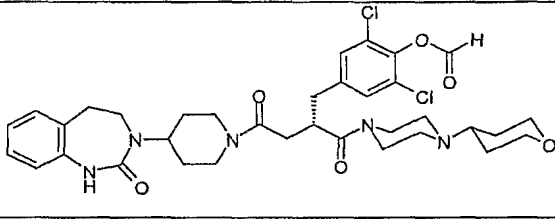
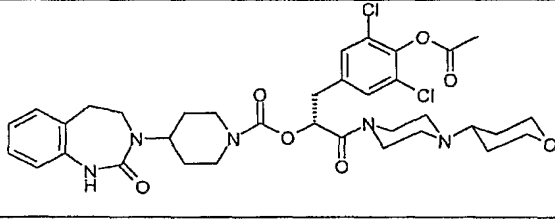
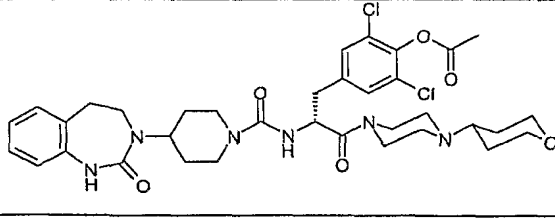
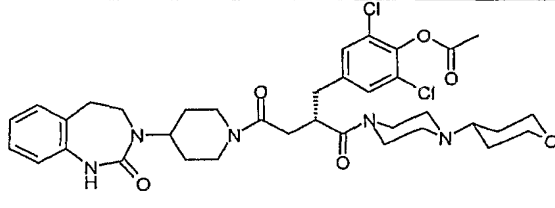
NO.	Structure
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	

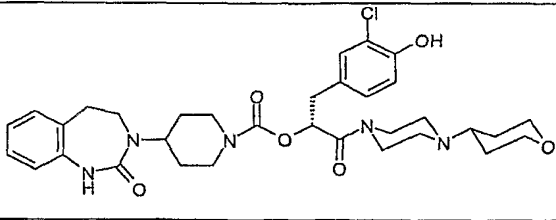
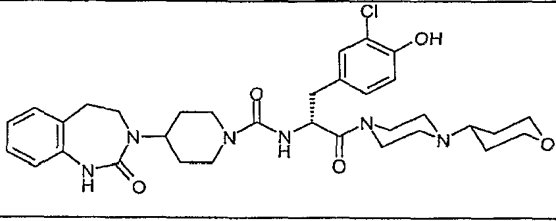
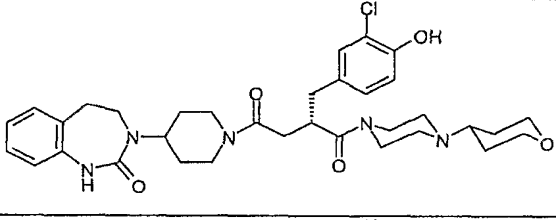
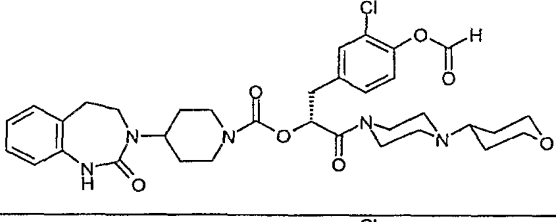
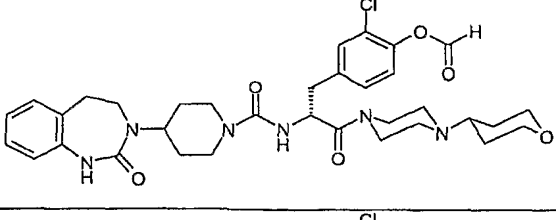
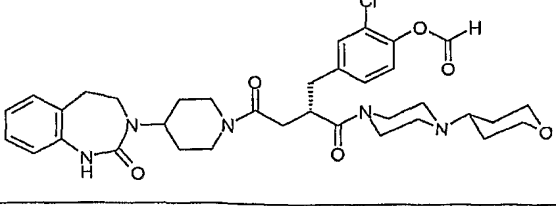
NO.	Structure
(84)	
(85)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

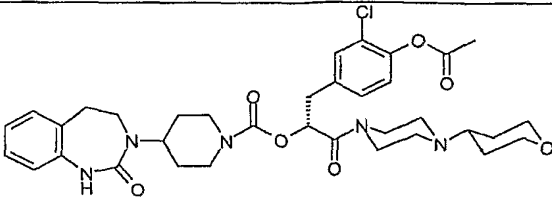
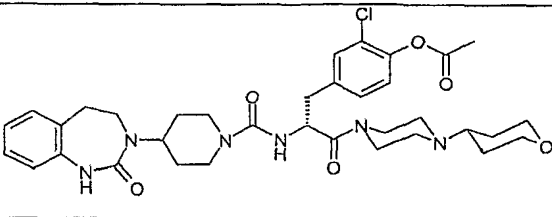
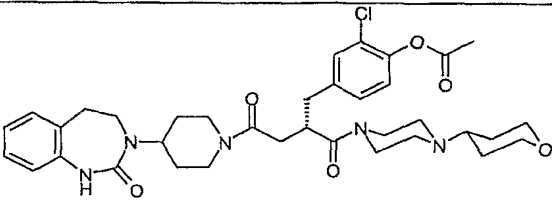
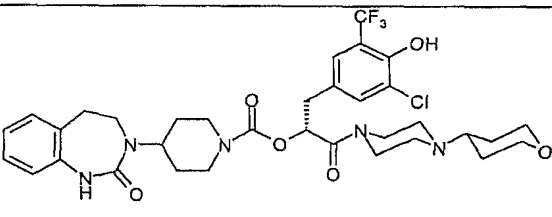
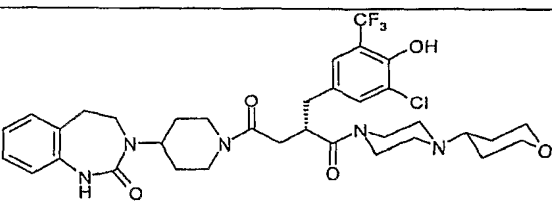
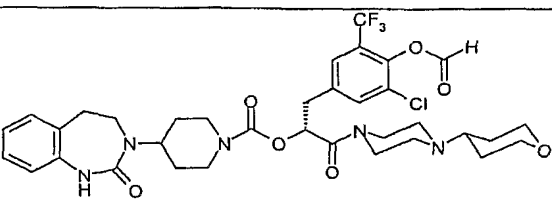
NO.	Structure
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

NO.	Structure
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	

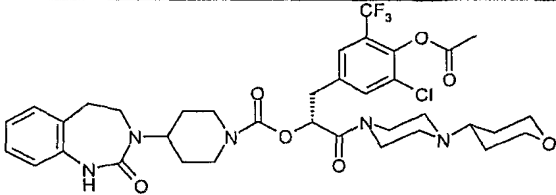
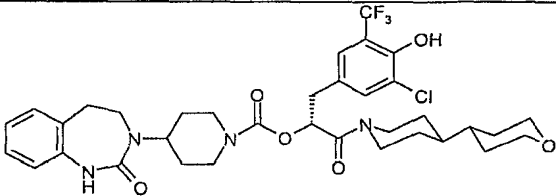
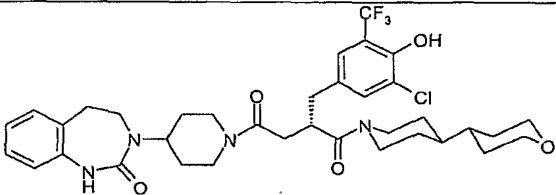
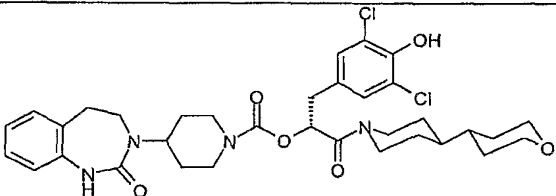
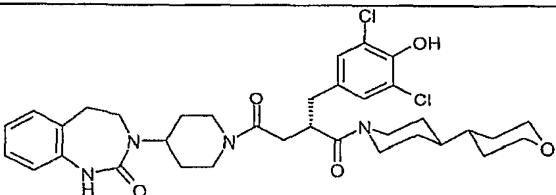
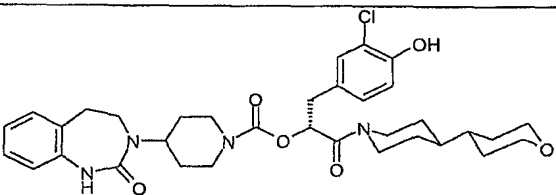
NO.	Structure
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

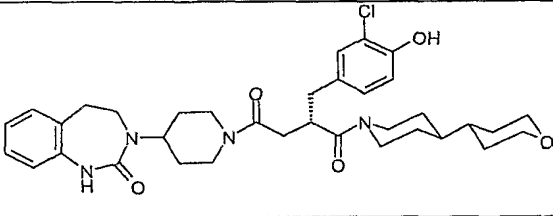
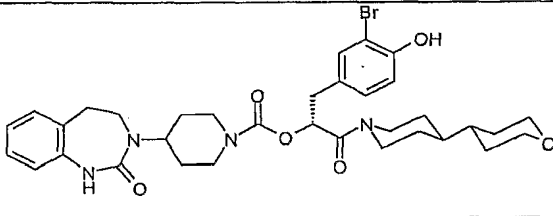
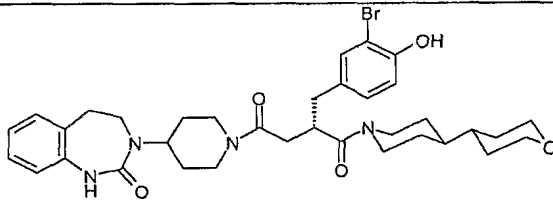
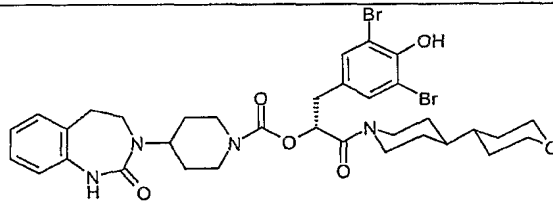
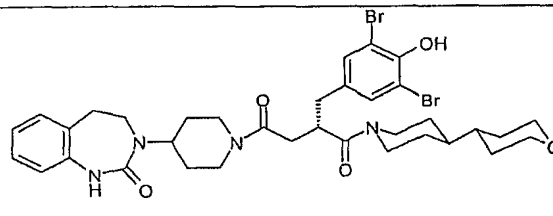
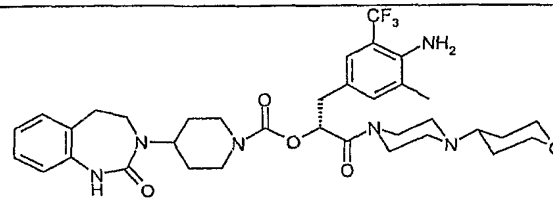
NO.	Structure
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

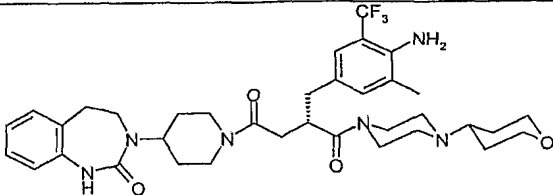
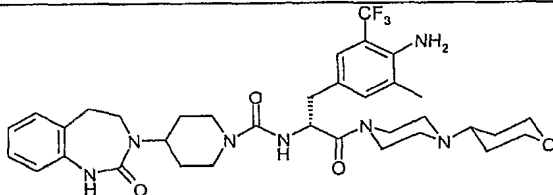
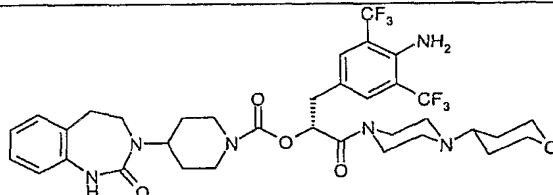
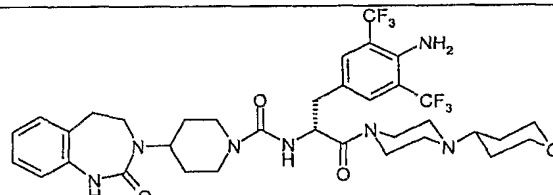
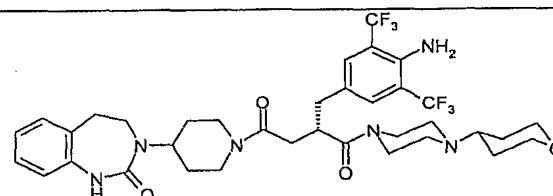
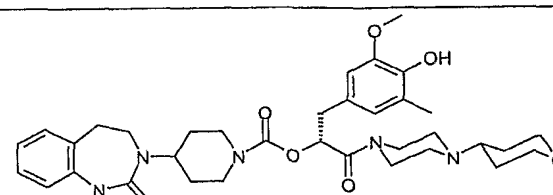
NO.	Structure
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	

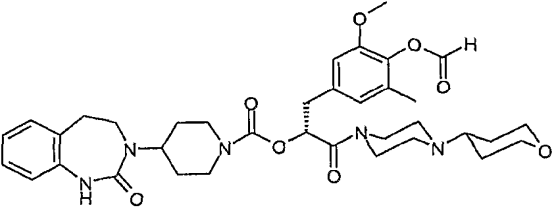
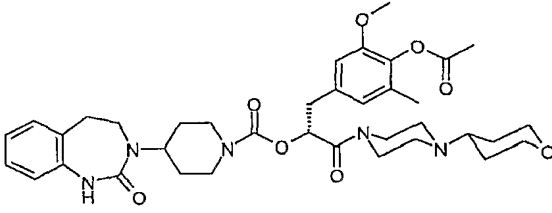
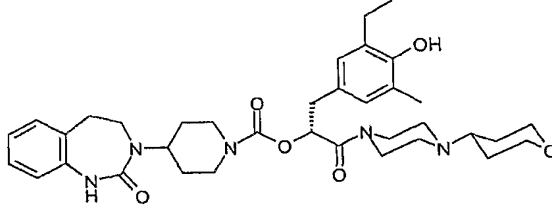
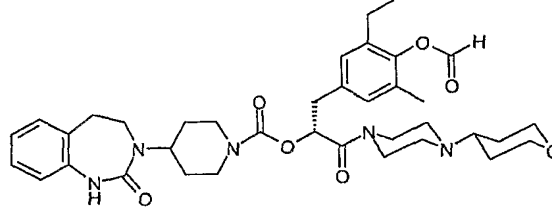
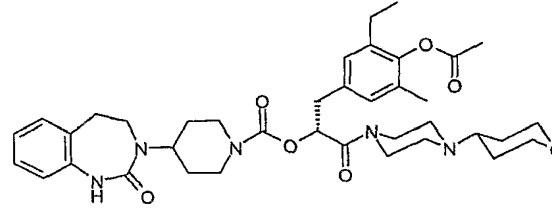
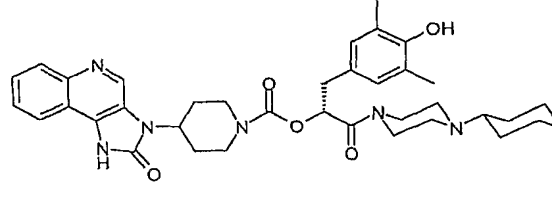
NO.	Structure
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

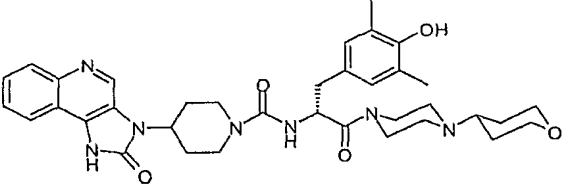
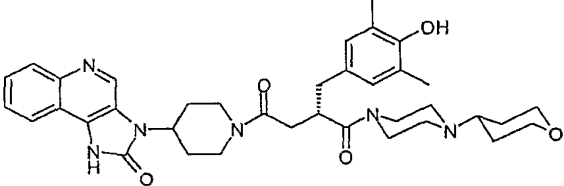
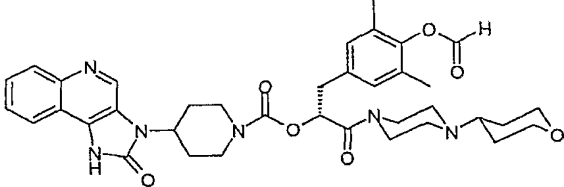
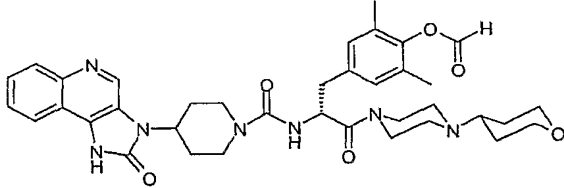
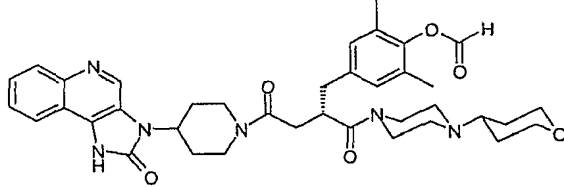
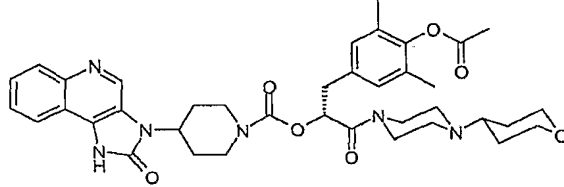


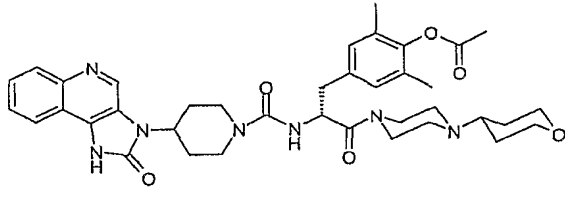
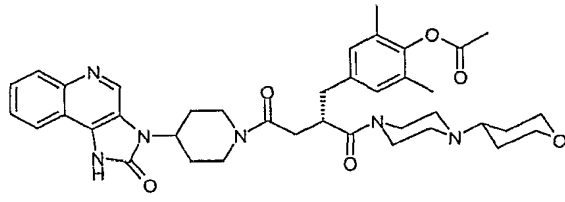
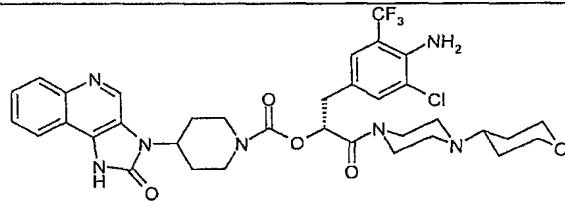
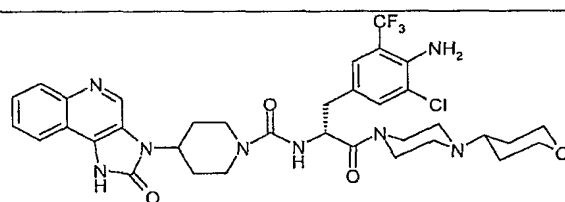
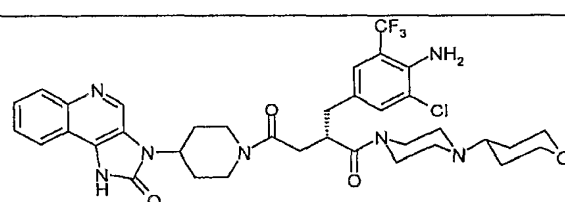
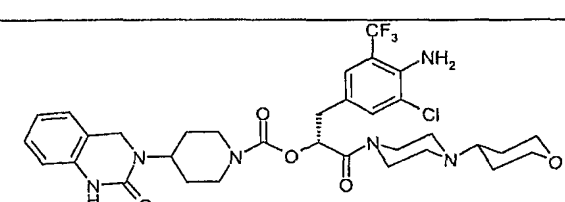
NO.	Structure
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	

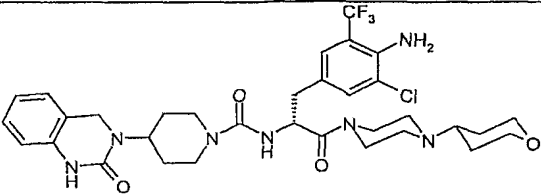
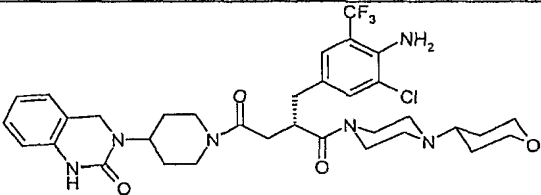
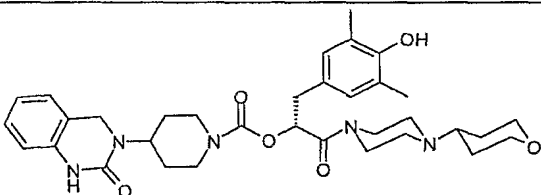
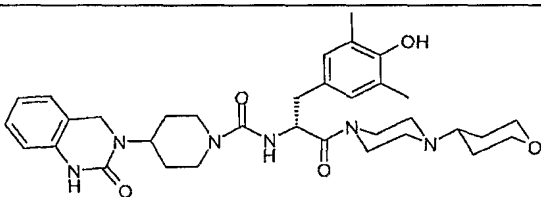
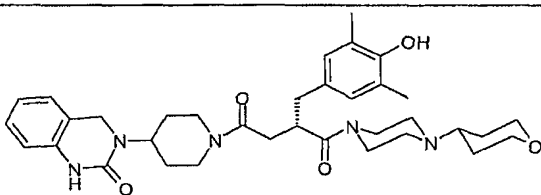
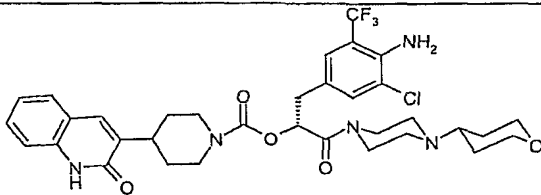
NO.	Structure
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	

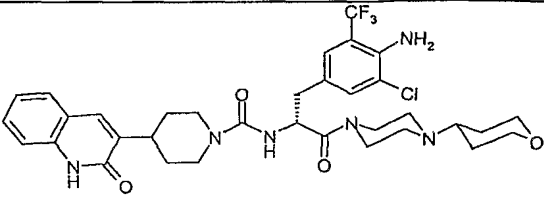
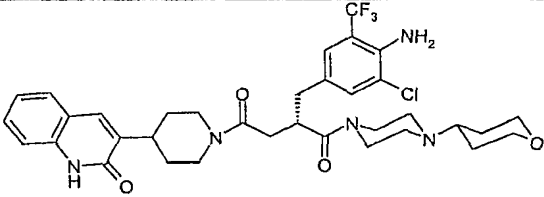
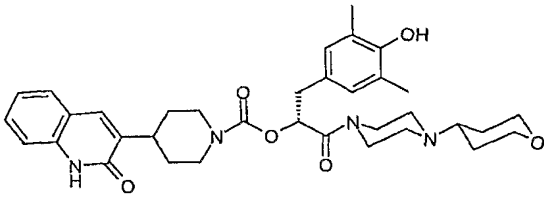
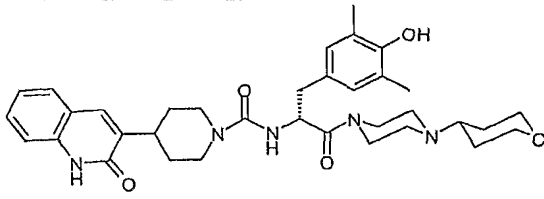
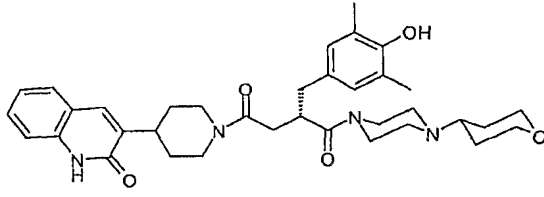
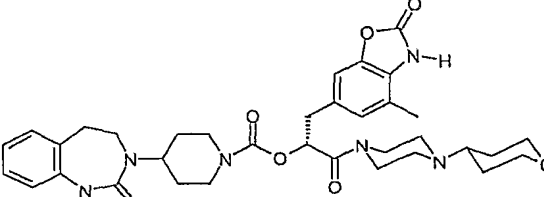
NO.	Structure
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

NO.	Structure
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	

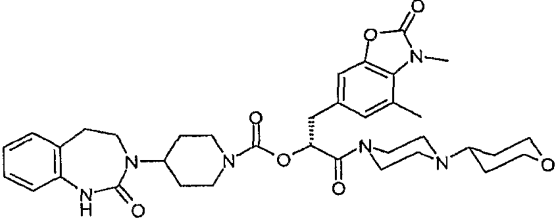
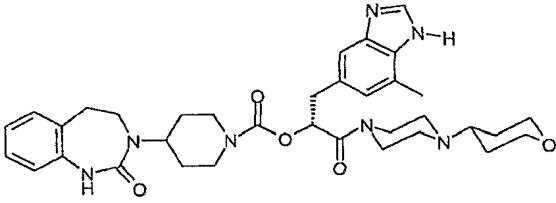
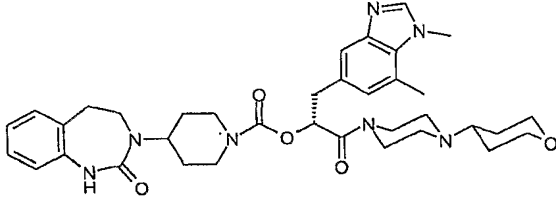
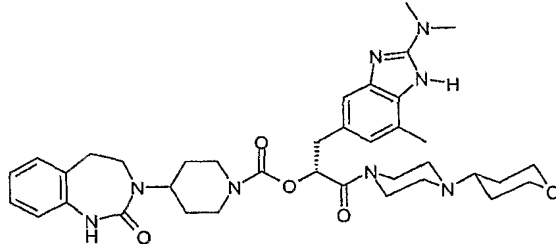
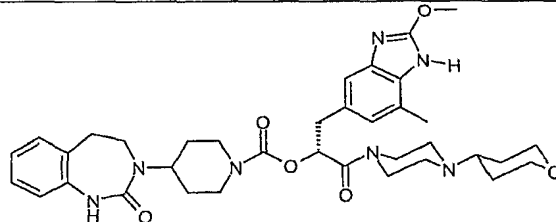
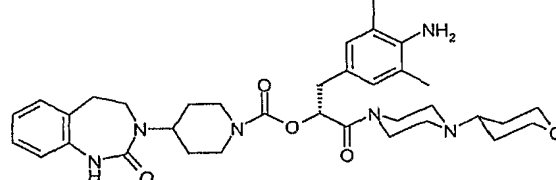
NO.	Structure
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	

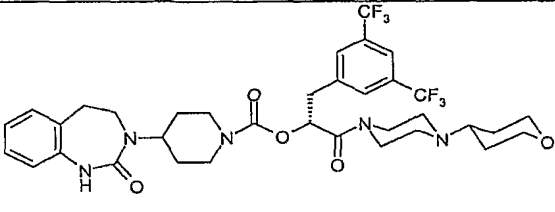
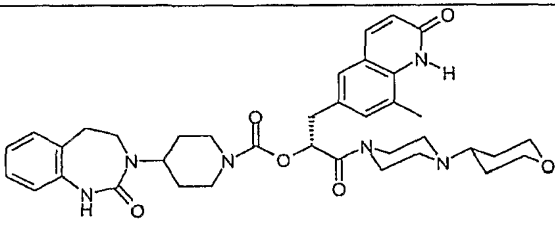
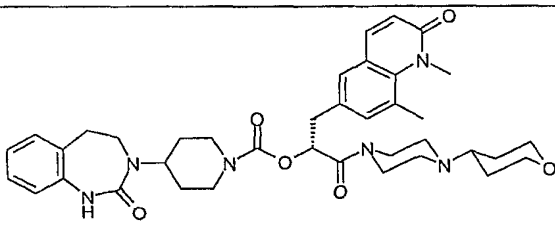
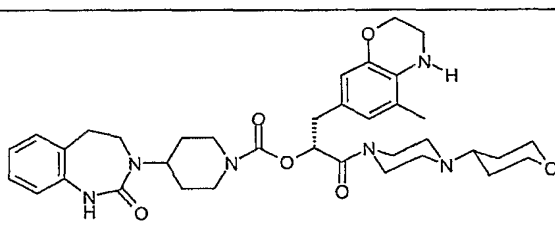
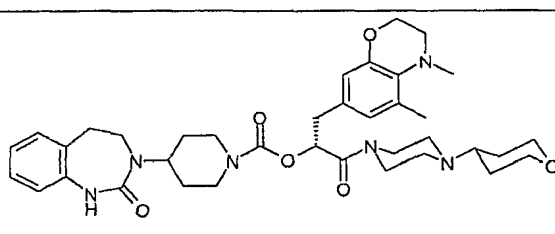
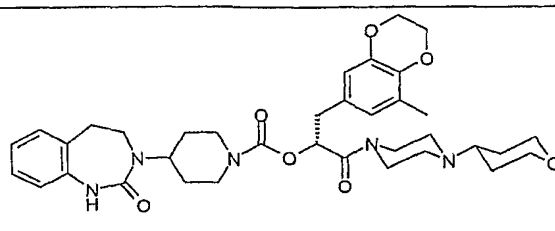
NO.	Structure
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	

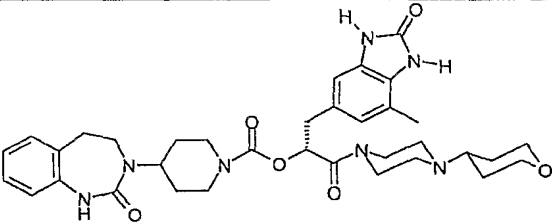
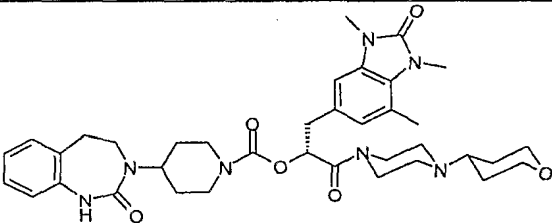
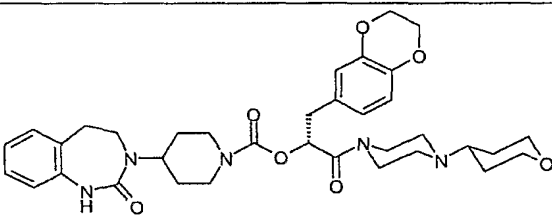
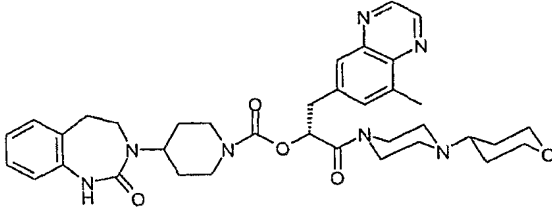
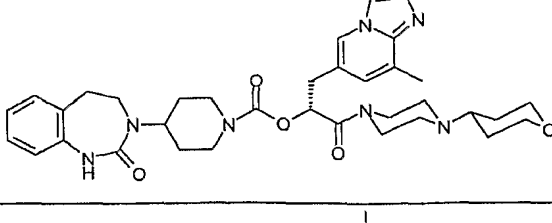
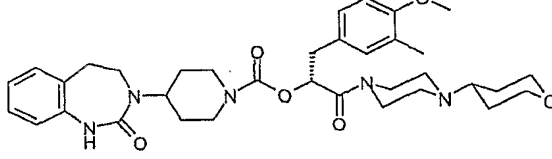
NO.	Structure
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	

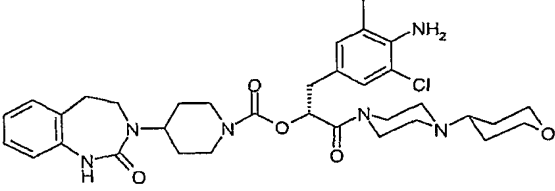
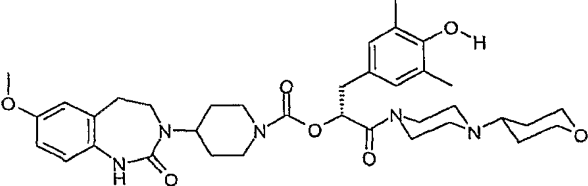
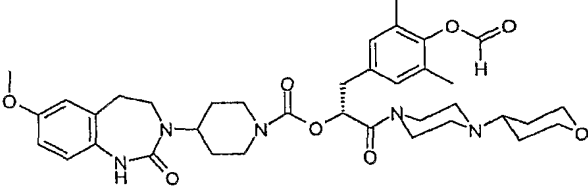
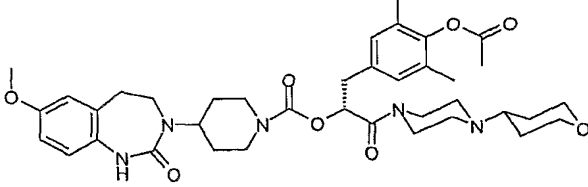
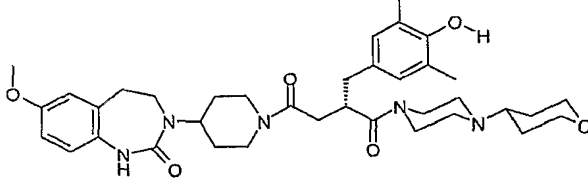
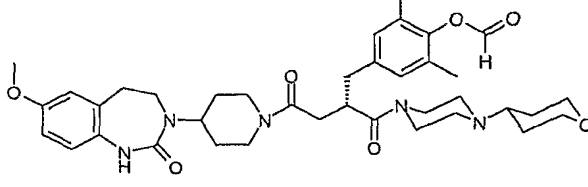
NO.	Structure
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	

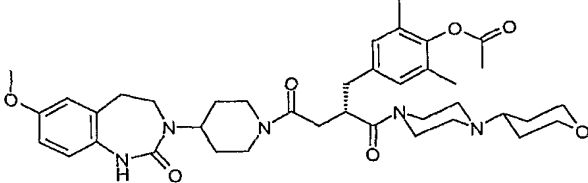
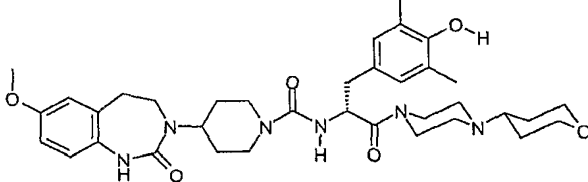
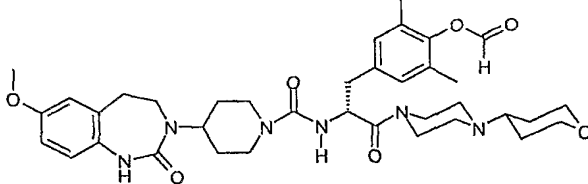
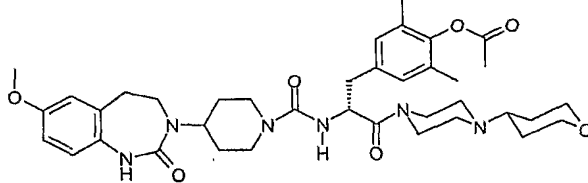
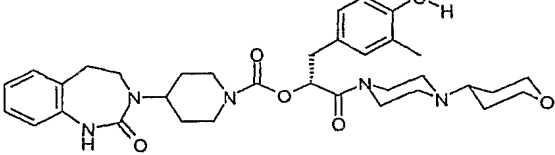
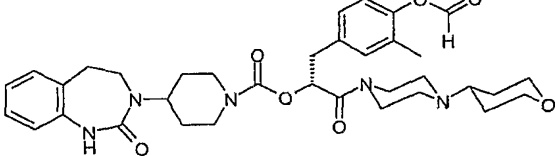


NO.	Structure
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	

NO.	Structure
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	

NO.	Structure
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	

NO.	Structure
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	

NO.	Structure
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	

NO.	Structure
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	

NO.	Structure
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	
(214)	

the tautomers thereof, the diastereomers thereof, the enantiomers thereof, the hydrates thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, as well as the hydrates of the salts, in particular the physiologically compatible salts thereof, with inorganic or organic acids or bases.

- 5        7. Physiologically compatible salts of the compounds of one of claims 1 to 6 with inorganic or organic acids or bases.
8. Medicinal products containing a compound of at least one of claims 1 to 6 or a physiologically compatible salt of claim 7, possibly in addition to one or more inert carriers and/or diluents.
- 10       9. The use of the compound of the least one of claims 1 to 7 to make a medicinal product for the acute and prophylactic treatment of headaches, in particular migraine and cluster headaches, as well as tension headaches.
- 15       10. The use of a compound of at least one of claims 1 to 7 to make a medicinal product for treating non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).
- 20       11. The use of a compound of at least one of claims 1 to 7 to make a medicinal product for treating cardiovascular diseases, morphine intolerance, clostridium toxin-related diarrhea disorders, skin diseases, in particular skin damage caused by temperature and radiation, including sunburn, lichen, prurigo, prurigo-like toxidermias, as well as a severe itching, inflammatory diseases, for example inflammatory diseases of the joint (osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neurogenic arthritis), generalized soft tissue rheumatism (fibromyalgia), neurogenic inflammations of the oral mucous membranes, inflammatory pulmonary diseases, allergic rhinitis, asthma,
- 25       COPD, diseases associated with excessive vascular dilation and the resulting reduced blood circulation through tissue, such as in particular shock and sepsis, chronic pain-related diseases such as diabetic neuropathies, neuropathies induced by chemotherapy, HIV-induced neuropathies, post-herpes neuropathies, neuropathies induced by tissue trauma



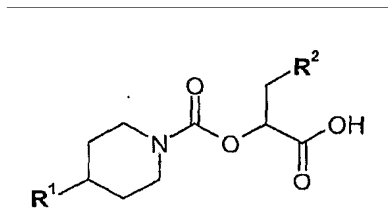
trigeminal neuralgias, temporomandibular dysfunctions, CRPS, back pain, and visceral diseases such as IBS (irritable bowel syndrome) or inflammatory bowel syndrome, to provide relief from painful conditions in general or to affect in a preventative or acutely therapeutic manner the symptoms of hot flashes caused by vascular dilation and increased blood flow experienced by menopausal, estrogen-deficient women as well as by patients receiving hormone treatment for prostate cancer and by patients who have been sterilized.

12. A process for preparing a medicinal product of claim 8, wherein a compound of at least one of claims 1 to 7 is incorporated into one or more inert carriers and/or diluents by nonchemical means.

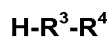
13. A process for preparing the compounds of general formula I of at least one of claims 1 to 7, wherein

(a) to prepare compounds of general formula I in which all of the substituents are defined as recited in claim 1:

coupling a carboxylic acid of general formula IV



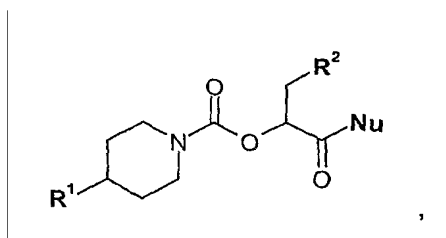
in which  $R^1$  and  $R^2$  are defined as recited in claim 1, with an amine of general formula V



in which  $R^3$  and  $R^4$  are defined as recited in claim 1, whereby the connection is provided by the nitrogen atom of  $R^3$ , or

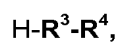
(b) to prepare compounds of general formula **I** in which all of the substituents are defined as recited in claim 1:

5 Coupling a compound of general formula **VI**



in which **R¹** and **R²** are defined as recited in claim 1, and **Nu** represents a leaving group, with an amine of the general formula **V**

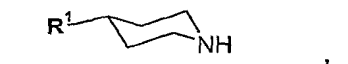
10



in which all of the substituents are defined as recited in claim 1 and wherein the connection takes place by means of the nitrogen atom of the **R³** amine, or

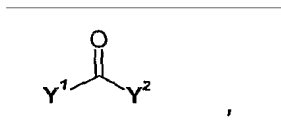
15

(c) to prepare the carboxylic acids of formula **IV** needed as the starting compounds:  
reaction of piperidines of the general formula **VII**

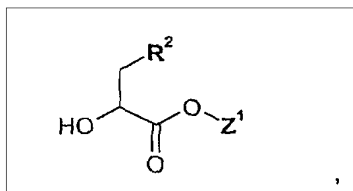


20

in which **R¹** is defined as recited and claim 1, with a carbonic acid derivatives of the general formula **VIII**



in which  $Y^1$  and  $Y^2$  mean nucleofugal groups, which may be identical or different, and with compounds of general formula **IX**



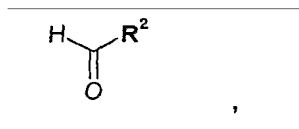
5

in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1 and  $Z^1$  represents a protective group for a carboxy group, or

(d) to prepare compounds of general formula **IX**:

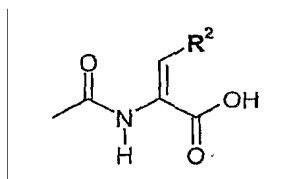
10

reaction of aldehydes of general formula **X**



15

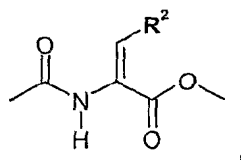
in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1, with *N*-acetylglycine in acetonitrile as a solvent in the presence of alkali acetate at a suitable temperature, whereby the primarily resulting azlactones are hydrolyzed without isolation to the compounds of general formula **XI**



20

in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1, or

(e) to prepare enamides of general structure **XII**

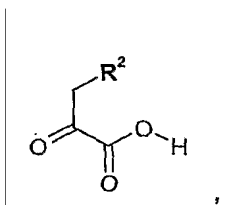


in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1:

5 coupling reaction of compounds of general formula **XIII**

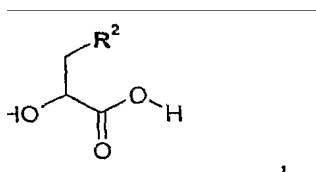


10 in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1, and **Hal** means the bromine or iodine atom and 2-acetylaminoacrylic acid methyl esters are obtained, whereby by further reacting compounds of general formulas **XI** and **XII** in the presence of aqueous mineral acids, compounds of the general formula **XIV**



15

in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1 are obtained, which are then converted with suitable reducing agents into the compounds of general formula **XV**



20

in which  $R^2$  is defined as recited in claim 1, and

if necessary, the protective substituent that is used in the previously described reactions is cleaved off again, and/or

optionally used precursor functions are converted in a thus obtained compound, and/or

if desired, a thus obtained compound of general formula I is separated into its stereoisomers,  
and/or

5

a thus obtained compound of general formula I is converted into its salts, for pharmaceutical use  
in particular into its physiologically compatible salts.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/002515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D405/12 C07D413/14 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3 November 2005 (2005-11-03) examples 253,273,324,342,360,378,396,414,468,554,57 2,590 claims	1-13
P,X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 6 October 2005 (2005-10-06) examples 366,448,530,619,639,652,665 claims ----- -/-	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2006

Date of mailing of the international search report

20/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/002515

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06) cited in the application * Seite 1, Formel (I) * examples claims</p> <p>-----</p>	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002515

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005103037	A	03-11-2005	DE 102004019492 A1	10-11-2005
WO 2005092880	A	06-10-2005	DE 102004015723 A1	20-10-2005
WO 2004037810	A	06-05-2004	AU 2003276156 A1	13-05-2004
			BR 0315665 A	30-08-2005
			CA 2503455 A1	06-05-2004
			CN 1708493 A	14-12-2005
			DE 10250080 A1	13-05-2004
			EP 1558600 A1	03-08-2005
			HR 20050364 A2	31-05-2006
			MX PA05004375 A	05-07-2005



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002515

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D405/12 C07D413/14 C07D405/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3. November 2005 (2005-11-03) Beispiele 253,273,324,342,360,378,396,414,468,554,572,590 Ansprüche	1-13
P,X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 6. Oktober 2005 (2005-10-06) Beispiele 366,448,530,619,639,652,665 Ansprüche	1-13
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts
13. Juli 2006		20/07/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Hilswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Hoepfner, W

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002515

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM            PHARMA GMBH &amp; CO. KG; RUDOLF, KLAUS;            MUELLER, STE) 6. Mai 2004 (2004-05-06)            in der Anmeldung erwähnt            * Seite 1, Formel (I) *            Beispiele            Ansprüche</p> <p>-----</p>	1-13

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002515

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005103037 A	03-11-2005	DE 102004019492 A1	10-11-2005
WO 2005092880 A	06-10-2005	DE 102004015723 A1	20-10-2005
WO 2004037810 A	06-05-2004	AU 2003276156 A1	13-05-2004
		BR 0315665 A	30-08-2005
		CA 2503455 A1	06-05-2004
		CN 1708493 A	14-12-2005
		DE 10250080 A1	13-05-2004
		EP 1558600 A1	03-08-2005
		HR 20050364 A2	31-05-2006
		MX PA05004375 A	05-07-2005